

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
LACTOPHÉNINE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le mardi 26 novembre 1895, à 3 heures

PAR

Louis-Charles HUMBERT

Né le 10 Octobre 1869, à Herméville (Meuse)

EX-PRÉPARATEUR DE MÉDECINE LÉGALE

MENTION HONORABLE (CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS, 1894).

Examineurs : { MM. DEMANGE, *Président.*
SCHMITT, professeur.
ÉTIENNE, agrégé.
LAMBERT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1895



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555810_0002

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
LACTOPHÉNINE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le mardi 26 novembre 1895, à 3 heures

PAR

Louis-Charles HUMBERT

Né le 10 Octobre 1869, à Herméville (Meuse)

EX-PRÉPARATEUR DE MÉDECINE LÉGALE

MENTION HONORABLE (CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS, 1894).

Examineurs : { MM. DEMANGE, *Président.*
SCHMITT, professeur.
ÉTIENNE, agrégé.
LAMBERT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1895

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. HEYDENREICH, I O.

Doyens honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C *, I O, TOURDES O *, I O, COZE *, I O
HERRGOTT *, I O, HECHT *, I O, BEAUNIS *, I O.

Clinique médicale.....	M. BERNHEIM, *, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, I O, professeur.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, I O, professeur.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. HEYDENREICH, I O, professeur.
Pathologie externe.....	M. WEISS, I O, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, I O, professeur.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et Accouchements...	M. A. HERRGOTT, I O, professeur.
Médecine légale.....	M. E. DEMANGE, I O, professeur.
Hygiène.....	M. MACÉ, A O, professeur.
Thérapeutique et Matière médicale.....	M. SCHMITT A O, professeur.
Anatomie pathologique.....	M. BARABAN, I O, professeur.
Anatomie descriptive.....	M. NICOLAS, A O, professeur.
Physiologie.....	M. MEYER, A O, professeur.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. SIMON, A O, professeur.
Histologie.....	M. PRENANT, professeur.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, agrégé, A O, ch. du cours.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des maladies des yeux.....	M. ROHMER, A O, agrégé libre, ch. du c.
Clinique des maladies des vieillards.....	M. P. PARISOT, A O, agr., ch. du cours.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, agrégé, chargé du cours.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. FÉVRIER, A O, agrégé, ch. du cours.
Accouchements.....	M. SCHUHL, agrégé, chargé du cours.
Clinique des maladies mentales.....	M. N.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GUÉRIN, A O.	MM. ZILGIEN.	MM. JACQUES.
HAUSHALTER, A O.	GUILLOZ.	LAMBERT.
FÉVRIER, A O.	FROELICH.	VUILLEMIN, A O.
ETIENNE.	SCHUHL.	

AGRÉGÉS LIBRES : M. SCHLAGDENHAUFFEN, *, I O, ROHMER, A O,
VAUTRIN, A O, REMY, A O, P. PARISOT, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS *, A O, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

Nancy. — Imp. A. Nicolle, 25, rue de la Pépinière.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES PARENTS

A MON « ALTER EGO » LÉON HOCHE

PRÉPARATEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ DE NANCY

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE DOCTEUR ÉMILE DEMANGE
PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

Que M. le Professeur E. Demange, veuille bien nous permettre de lui témoigner ici, notre reconnaissance pour tous les conseils bienveillants et l'enseignement qu'il nous a donnés, durant les deux années pendant lesquelles nous avons été son préparateur et de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse. Nous prions également M. le Professeur Schmitt d'agréer tous nos remerciements pour l'amabilité avec laquelle il nous a accueilli à son laboratoire et les nombreux renseignements qu'il nous a permis de puiser dans ses travaux sur les antithermiques analgésiques.

Nous remercions aussi MM. les professeurs et agrégés Bernheim et Heydenreich, Hergott, P. Parisot et Rohmer, des leçons cliniques qu'ils nous ont données pendant le temps où nous sommes resté attaché à leurs services, soit comme

stagiaire, soit comme externe, ainsi que MM. les professeurs agrégés Lambert et Etienne, et tous ceux qui nous ont aidé et guidé au cours de nos recherches et au sujet de notre thèse.

INTRODUCTION

Au moment où nous entreprenions une étude, sans doute bien incomplète, des propriétés de la lactophénine, pour en faire le sujet de notre thèse inaugurale, l'un de nos maîtres, M. le Professeur Schmitt, faisait, au congrès de médecine de Bordeaux, une communication sur les antithermiques analgésiques en général, et reconnaissait d'après V. Jaksh, au produit que nous expérimentions, des propriétés moins énergiques peut-être que celles de la phénacétine, mais une action plus durable et plus inoffensive.

Sans vouloir reproduire ici un compte-rendu du travail de M. Schmitt, que l'on trouvera bien mieux résumé que nous ne saurions le faire, dans une série de journaux de médecine, il ne nous a pas paru inutile d'en rappeler quelques points qui ont pu nous servir de guide au cours de nos recherches. Notre maître, répartissant les antithermiques analgésiques en six groupes, place dans le

premier, celui des Phénols : l'acide phénique, les dihydroxybenzols, le thymol, le gaïacol, le naph-tol et l'asaprol, qui sont surtout des antiseptiques, détruisent soit les microbes, soit leurs toxines, agissent fortement comme poisons cellulaires, sont peu analgésiques, ont une action antither-mique sérieuse, mais avec des phénomènes secon-daires graves : Si plusieurs d'entre eux sont moins nocifs, c'est grâce à leur insolubilité.

Le deuxième groupe est celui des acides aroma-tiques, comprenant : l'acide salicylique, les acides benzoïque, anisique, paracrésotinique, le salol, le bétol, les acides dithiosalicylique, diiodosalicyli-que, sulfosalicylique. L'action antiseptique de ces corps est prononcée, mais ils agissent encore sur le protoplasma vivant, du moins à doses fortes. Leur pouvoir analgésique n'est bien marqué que pour le rhumatisme, et l'action antithermique exige des doses fortes. Ils provoquent des phéno-mènes secondaires, sinon graves, du moins gênants : sueurs, bourdonnements d'oreille etc., mais ont le grand avantage d'être des dépurateurs de l'organisme, quand les reins ne sont pas altérés.

La lactophénine appartient au troisième groupe : celui des anilides, où M. Schmitt fait rentrer l'ani-line, l'acétanilide ou antifebrine, la méthylacéta-nilide ou exalgine, la méthylformanilide etc. etc. les toluides, la phénacétine, la méthacétine et ses homologues supérieurs, le phénocolle, l'uréthane,

le salophène, la malacine etc. etc., qu'il range tous sous le nom d'amidophénols.

Ces corps se décomposeraient tous, en effet, par oxydation et donneraient dans l'organisme de l'amido-phénol ou des composés très simples de ce corps, qui s'éliminent à l'état d'acides sulfo-conjugués. Cette oxydation expliquerait l'action nocive de ces médicaments sur le sang : le para-amidophénol étant, du reste, un toxique du sang, les corps qui se dédoubleraient d'emblée en composés plus simples auraient une action nocive moindre que ceux qui, dans leurs transformations successives, passeraient par l'état de para amidophénol. — Celui-ci provoque, chez l'homme, une chute thermique rapide, mais fugace, avec sueurs, parfois des frissons, de la cyanose et de l'hémoglobinurie ; c'est l'inconvénient de presque tous les médicaments de ce groupe dont l'action analgésique est cependant très nette.

L'effet des agents chimiques du groupe des anilides variera donc avec leur facilité de décomposition dans l'organisme et la vitesse de leur absorption, qu'il s'agisse de leur effet utile, tout comme de leur effet nuisible.

4^e Le groupe de la phénylhydrazine, qui chimiquement se rapproche de l'aniline, renferme des corps se transformant aussi en partie dans l'organisme en amidophénol. Mais ces composés agissent, comme les nitrites, sur le globule sanguin et par suite ne peuvent être employés.

Le 5^e groupe comprend la quinoline et ses dérivés, composés surtout d'après des vues théoriques et par l'association de radicaux, à propriétés plus ou moins bien définies : ils n'ont pas fourni à la thérapeutique de médicament sur lequel on puisse compter.

Le groupe du pyrrol dont le représentant le plus sérieux est l'antipyrine, a eu plus de succès. Ce dernier médicament n'a pu être détrôné encore par ses dérivés, la salipyrine, la tolypyrine, le tolusal etc. C'est lui qui est encore, en somme, le meilleur de nos antithermiques analgésiques, sauf dans quelques cas particuliers.

Il est cependant impossible aujourd'hui encore de formuler une loi définitive de relation entre la constitution chimique et les propriétés physiologiques et thérapeutiques des médicaments, aussi, quoiqu'on pût prévoir en grande partie, rien que d'après sa formule et sa composition, les avantages et les inconvénients de la lactophénine, nous devons essayer de contrôler par l'expérimentation et la clinique, les résultats obtenus avant nous par M. Landowsky, dans le service de Proust, à Paris, par V. Jaksh, par A. Jacquet et enfin par H. Strauss qui l'ont employée simultanément et en ont apprécié diversement les effets, soit comme antithermique, soit comme analgésique ou enfin comme hypnotique.

Il nous a paru préférable de rapprocher les résultats obtenus par ces différents cliniciens, des

observations que nous avons pu faire nous-même, aussi n'avons-nous pas cru devoir développer ici l'historique de ce médicament dont la découverte est d'ailleurs toute récente.

Nous avons divisé notre travail en cinq chapitres : Dans le premier, nous avons donné les propriétés physiques et chimiques, les réactions d'identité du médicament, que nous avons répétées au laboratoire ; nous avons fait ensuite une courte étude physiologique, nous arrêtant surtout sur le pouvoir antithermique, l'action sur le sang et le système nerveux.

Le troisième chapitre comprendra un aperçu clinique et quelques observations ; il sera divisé suivant les indications que peut présenter l'emploi du médicament, indications tirées de son action physiologique.

Dans le chapitre suivant, nous exprimerons, si possible, son action et nous résumerons ses avantages et ses inconvénients. Nous terminerons enfin par quelques conclusions ressortant de l'ensemble de notre travail.

Nous aurions souhaité comparer la lactophénine aux principaux antithermiques analgésiques employés en thérapeutique, malheureusement le nombre d'observations sur lequel nous pourrions baser nos conclusions serait trop faible certainement pour leur donner un poids suffisant, qui serait encore diminué par une expérience clinique trop courte. Si donc, il nous arrive, dans le

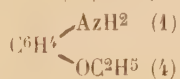
cours de notre thèse, de rapprocher la lactophénine d'autres médicaments analogues, ce sera en nous basant sur les résultats obtenus avec ces derniers par des physiologistes ou des cliniciens bien plus compétents.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CHIMIQUE.

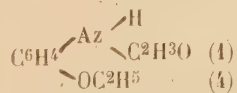
Composition chimique. — La lactophénine est, comme la phénacétine, un corps dérivé de la paraphénétidine. C'est de la phénacétine dans laquelle le reste acétique est remplacé par le reste lactique.

La paraphénétidine ayant pour formule,



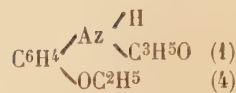
Paraphénétidine.

Si on remplace un H de AzH^2 par le radical acétique, $\text{C}^2\text{H}^3\text{O}$, on a la paraphénacétine, qui est la phénacétine employée en thérapeutique, de préférence à l'ortho ou à la métaphénacétine.



Paraphénacétine.

Si on remplace le même H par le radical lactique, $\text{C}^3\text{H}^5\text{O}$, on a la lactophénine.

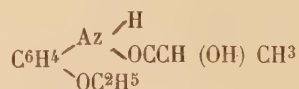


Lactophénine.

Préparation. — On prépare ce corps en chauffant, de 130° à 180°, le lactate de paraphénétidine, ou en faisant agir, à cette même température, la paraphénétidine, sur les anhydrides lactiques : lactide ou éther lactique (procédés brevetés).

Propriétés. Réactions d'identité. — La lactophénine se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline, d'une odeur sui generis assez agréable, d'une saveur presque nulle, peut-être un peu amère, mais non désagréable.

D'après Thoms, son poids moléculaire, déterminé à l'aide de la méthode de Raoult, est de 202,1 en employant l'eau, et de 203,94 en employant l'acide acétique. Ces chiffres correspondent à la formule.



dont le poids moléculaire est de 209.

Elle est soluble dans 500 parties d'eau froide (dans 330, d'après Bardet, *Nouveaux remèdes*, 1894) et dans 55 d'eau bouillante, dans 8 gr. 5 d'alcool à 15° c. Elle se dissout difficilement dans la glycérine, l'éther et l'éther de pétrole ; les solutions aqueuse et alcoolique bouillantes laissent recristalliser par refroidissement, la lactophénine.

Sous l'action de la chaleur, ce corps fond à une température de 117 à 118°. Si on le chauffe dans un tube de verre, il fond rapidement, en donnant une huile incolore, qui brunit bientôt, et dégage des vapeurs à odeur très prononcée de caramel. Ces vapeurs brûlent avec une flamme fuligineuse, qui laisse un résidu noirâtre sur les bords du tube à expérience.

Sur une lame de platine, la lactophénine brûle sans laisser de résidu. (*Réaction d'identité, Thoms*)

L'acide chlorhydrique dissout facilement, même à froid, la lactophénine. La solution ne se trouble pas par la chaleur et reste incolore.

L'acide sulfurique concentré la dissout également sans changer de coloration (*réaction d'identité*).

Si à 0 gr. 2 de lactophénine on ajoute 2 cc. d'acide azotique, le liquide prend une coloration jaune foncé et il se produit plus tard un précipité jaune très abondant avec dégagement gazeux.

L'acide acétique dissout très peu la lactophénine, de même que la potasse ou la soude en solutions concentrées.

Thoms lui reconnaît (*Journal de pharmacie*, 1894, 38, p. 313) les réactions suivantes, que nous avons toutes répétées avec un plein succès à différentes reprises :

1° On fait bouillir 0 gr. 1 de lactophénine avec 1 cc. d'HCl, on étend avec 10 cc. d'H²O et on laisse

refroidir, puis on filtre et on ajoute au liquide filtré 3 gouttes d'une solution d'acide chromique à 300 ; il se produit alors une coloration rouge rubis très intense.

2° On triture 0 gr. 3 de lactophénine finement pulvérisée avec 1 cc. d' AzO^3H . Le mélange se colore aussitôt en jaune. Après un contact de 1 heure, on étend d'eau, on filtre, on lave le résidu et on le chauffe avec un peu de lessive alcoolique de potasse. On voit alors le liquide devenir rouge foncé, et, si on le laisse refroidir, il se dépose des cristaux rouges (nitrophénétidine) fondant à $110^{\circ} 5$.

3° Si on dissout 0 gr. 1 de lactophénine dans 10 cc. d' H^2O chaude, et si, dans le liquide filtré, après refroidissement, on ajoute de l'eau de brome, jusqu'à coloration jaune, il se produit un trouble, qui disparaît par l'addition de beaucoup d'eau.

On peut enfin, pour distinguer la lactophénine des autres antithermiques analgésiques voisins de la série aromatique, se reporter au tableau suivant qui résume leurs caractères différentiels.

	0 gr. 1 de substance est traité par 1 cc. HCl.	On ajoute de l'acide azotique.	1 gr. de substance et 5 cc. d'HCl froid sont traités par 1 cc. d'acide chromique.	0 gr. 1 de substance est chauffé avec 1 cc. de lessive de potasse, on laisse refroidir et on ajoute 5 gr. de MnO^4K^2 .
Antifébrine fond à 115°.	Soluble mais précipite aussitôt.	Pas de coloration.	Le liquide devient jaune, puis vert après quelques heures.	Dégagement de carbylamine.
Exalgine fond à 100°.	Soluble.	Pas de coloration.	Le liquide devient jaune.	Pas de carbylamine.
Méthacétine fond à 127°.	Soluble.	Coloration rouge.	Coloration verte.	Coloration jaune brun sans carbylamine.
Phénacétine fond à 135°. Thermodine fond à 86°. Neurodine fond à 87°.	Insoluble.	Coloration jaunâtre.	Coloration jaune, puis verte.	Coloration vert foncé sans carbylamine.
Lactophénine fond à 117°5.		Coloration jaune intense.	Coloration verte.	Coloration vert très intense, sans carbylamine.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

Action sur la peau et les muqueuses. — La lactophénine, soit en nature, soit en solution aqueuse, n'a aucune action spéciale sur la peau ou sur les muqueuses.

Appareil digestif. Absorption ; élimination. — L'absorption de la lactophénine ne se fait pas sensiblement plus vite, qu'elle soit administrée en nature, par la voie stomacale ou qu'elle soit injectée sous la peau, en suspension dans l'eau. Sa solution alcoolique agit bien plus rapidement, du moins d'après ce qui résulte de nos expériences sur la grenouille ; il suffit de 1¼ à 1½ heure pour qu'une injection alcoolique sous cutanée, renfermant 0 gr. 05 de médicament, mette l'animal en résolution, alors qu'une ingestion stomacale de 0 gr. 20 met plus de douze heures pour produire le même effet.

Cette substance s'élimine surtout par les urines. On y décèle la présence de ses composés d'excrétion, en additionnant ce liquide de perchlorure de fer en solution. Il se produit une coloration brun rouge, qui, peu nette au début, va s'accroissant de plus en plus. Elle s'élimine sous forme de dérivés sulfoconjugués (sulfophénates, indophénol).

La lactophénine est absorbée lentement par l'estomac. La vitesse de son absorption par l'estomac est très variable cependant, suivant les animaux et surtout chez l'homme suivant l'état de l'organe. Les différences individuelles et nosologiques sont très importantes. En général cependant, elle est bien tolérée, et, à part un cas où elle a produit des vomissements, nous n'avons pu lui rapporter aucune production de nausées, de diarrhée ni de coliques.

Action antithermique. — Nous avons fait ingérer à des lapins, au moyen de la sonde stomacale, et injecté sous la peau, en suspension dans l'eau, des doses variables de lactophénine; nous avons pris les températures, et voici dans le tableau suivant, quelques-uns des résultats que nous avons obtenus.

Doses administrées par kilog. d'animal . . .		0.10	0.10	0.25	0.25	0.25	0.50	0.50	0.50	0.75	1	1	1.75	2
Tempé- rature	au moment de l'injection.	39.8	39.5	39.3	39.5	39.5	39.4	39.5	39.9	39.5	39.6	39.4	39.4	39.5
	1/2 h. après . . .	»	»	39.	»	38.8	38.7	39.1	39.5	39.3	39.1	»	»	»
	1 h. — . . .	39.2	38.7	38.6	38.8	38.7	38.5	39.1	39.4	39.3	38.9	38.7	38.2	36.5
	2 h. — . . .	39.4	39.2	38.5	38.9	38.45	38.45	38.9	39.4	40.	38.9	38.4	38.2	36.8
	3 h. — . . .	39.4	39.1	38.9	39.3	38.7	38.5	38.9	39.3	39.2	38.5	38.4	38.3	35.4
	4 h. — . . .	39.6	39.4	38.9	»	38.9	38.9	38.7	39.2	39.5	39.1	38.9	39.	35.4
	5 h. — . . .	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	39.4	39.1	35.3

De là il résulte qu'à faible dose (0 gr. 10 par kilog. d'animal), notre antithermique ne possède, chez le lapin sain, qu'une action peu marquée, que cette action augmente, sans toutefois dépasser de beaucoup un degré, avec des doses relativement fortes (1 gr. par kilog.) et qu'elle est sensiblement la même avec des doses intermédiaires. Il ne s'agit pourtant pas, dans nos expériences, d'une accoutumance pour expliquer cette dernière constatation, car si nous avons administré au même animal, à plusieurs reprises, de la lactophénine en quantité variable, nous avons pris soin d'espacer de plusieurs jours nos expériences.

D'ailleurs, chez des lapins ayant absorbé quatre jours de suite des doses de 0 gr. 50 par kilog., nous n'avons pas observé de différence notable entre la baisse thermique du premier jour et celle du quatrième.

Si on force les doses (1 gr. 75, 2 gr. par kilog. d'animal), on voit alors se produire une hypothermie considérable (4°). On est alors en pleine période d'intoxication.

Le maximum d'effet a été obtenu, en général, environ deux heures après l'administration du médicament ; mais, tandis qu'avec les doses faibles il a été atteint progressivement, avec les doses fortes et moyennes, il s'est produit plus rapidement et plus brusquement.

L'hypothermie a eu une durée variable. Souvent, au bout de quatre heures, la température était redevenue normale ; elle commençait à remonter dans la plupart des cas ; dès la 2^e ou la 3^e heure, sauf avec des doses très fortes : la réascension était alors plus tardive.

Nous avons rendu des lapins fébricitants en leur inoculant 1 cc. de cultures pures (datant de 24 h.) de différents microbes. Le tableau suivant rend compte de l'effet antithermique produit chez ces animaux, après administrations de 1 gr. par kg. de lactophénine. (voie stomacale).

**Action antithermique de la lactophénine chez des lapins
fébricitants.**

LAPINS.	N ^o 1 2 kilog. 720.	N ^o 2 2 kilog. 900.	N ^o 3 2 kilog. 170.	N ^o 4 2 kilog. 350.
Inoculés de 10 h. à 11 h. du matin avec des cultures pures de	Streptocoque.	b. lactis aerogenes.	b. pyociani- que.	staphyloco- que doré.
Température au moment de l'inoculation.	39°,4	39°,3	39°,7	39°,5
A 2 heures du soir	39°,8	40°,5 (Lactophé- nine).	39°,9	39°,8
A 3 heures 1/2 du soir . . .	40°,4 (Lactophé- nine).	38°,9	40°,3 (Lactophé- nine).	40° (Lactophé- nine).
A 5 heures du soir	39°,6	38°,8	40°,2	39°,6
A 6 heures du soir.	39°,3	»	40°,2	39°,6
Le lendemain 9 h. du mat.	40° (Lactophé- nine).	40° 6 (Lactophé- nine).	41° (Lactophé- nine).	39°,7 (Lactophé- nine).
— 10 h. du mat.	38°,9	38°,7	40°,4	38°,8
— 11 h. du mat.	38°,9	38°,5	39°,6	38°,4
— 2 h. du soir..	38°,5	38°,2	39°,2	38°,9
Le surlendemain 8 h. mat.	39°,4	40°,3	40°	39°,5

Nous pouvons en conclure qu'à dose égale, la lactophénine possède, du moins chez les lapins que nous avons inoculés avec le streptocoque, le staphylocoque, un pouvoir antithermique assez semblable à celui que nous lui avons trouvé chez l'animal sain. Chez le lapin ayant été inoculé avec du bacille pyocyanique, la baisse a été insignifiante par rapport à la dose employée. Chez celui qui avait reçu le *Bacillus lactis aerogenes*, l'antithermie a été bien plus considérable que chez le lapin sain. En somme, le pouvoir antithermique de la lactophénine varie chez les animaux fébricitants, suivant le genre d'infection qui produit la fièvre.

Chez l'homme sain, avec des doses de 0 gr. 50 à 1 gr., nous n'avons obtenu qu'un abaissement de température peu considérable de 0°5 à 0°8, abaissement progressif, dont le maximum était atteint 1 h. 1/2 environ après l'ingestion du médicament. La température remontait peu à peu jusqu'à la normale. Ces résultats ne sont pas en rapport avec ceux de V. Jaksh qui, tout en admettant des différences individuelles considérables, a obtenu avec 1 gr. un abaissement thermique de 2° à 3°.

Nous verrons plus loin quelle est l'action antithermique de la lactophénine chez le fébricitant.

Action sur l'appareil circulatoire. — Cœur. —

A faible dose, chez l'animal, pas plus qu'à dose thérapeutique, chez l'homme, nous n'avons constaté aucune action fâcheuse de la lactophénine sur

le cœur. Il y a seulement une diminution du nombre des battements en rapport avec l'abaissement de température, sans arythmie, ni palpitations.

A dose toxique, nous avons vu, chez la grenouille, le cœur continuer à battre 3 ou 4 jours encore après que l'animal était en résolution musculaire. Le nombre des battements était alors très réduit (4 à 8 par minute). Le cœur enfin s'arrêtait en diastole, l'oreillette cessait de battre la dernière : le cœur était donc paralysé. Chez le lapin, nous avons obtenu de même un ralentissement considérable du cœur.

Action sur le sang. — Expérience I. — Des lapins ont reçu, soit en injection hypodermique, soit au moyen de la sonde stomacale, des doses de lactophénine variables (0,25-0,50-1 gr. par kg.). Nous avons examiné au spectroscope leur sang dilué dans l'eau, avant l'administration du médicament d'abord, puis 1 h., 2 h., 3 h. 1/2, 5 h. après, et jamais nous n'avons constaté la présence de méthémoglobine dans nos solutions, ni aussitôt après leur préparation, ni après 24 heures.

Expérience II. — Nous avons pris du sang de différents animaux (grenouille, lapin, chien) que nous avons mélangé, soit pur, soit dilué, avec de la lactophénine en nature. Ces liquides ont conservé plus de 24 heures leur coloration normale et, examinés au spectroscope ordinaire (sang laqué) ou au microspectroscope de Nachet (sang pur), n'ont jamais présenté les bandes d'absorption des solutions contenant de la méthémoglobine.

Nous devons cependant tenir compte, pour l'interprétation de ces expériences, de l'opinion de M. Hayem, au sujet de la production de la méthémoglobine dans le sang sous l'action de certaines substances médicamenteuses. Il admet, en effet, qu'il n'est possible de reconnaître la méthémoglobine dans le sang, au moyen du spectroscope, que si sa proportion atteint environ 5 pour 100 de la quantité totale de la matière colorante.

Il se pourrait donc que la lactophénine agît sur l'oxyhémoglobine et en transformât une très faible quantité en méthémoglobine. De nos expériences, il résulte toutefois que cet antithermique est supérieur à ce point de vue, à presque tous les composés chimiques analogues, puisque les recherches de M. Schmitt, dont les conclusions confirment celles de Brouardel, Hénocque, Lépine, etc. montrent que seule l'antipyrine et la phénacétine ont la même action que la lactophénine (du moins chez l'animal sain). Elle leur serait même supérieure en ce sens à la phénacétine, qui à dose forte, donne au sang, *in vitro*, une coloration brunâtre, et à l'antipyrine, qui à haute dose, lui communique de même une teinte légèrement brune.

Le sang des animaux ayant absorbé des doses même toxiques de lactophénine pendant plusieurs jours de suite, n'a présenté, au microscope, aucune altération globulaire appréciable.

En résumé donc, nous pouvons dire avec V. Jaksh

que la lactophénine n'a aucune action fâcheuse ni sur les globules ni sur l'oxyhémoglobine, chez l'animal sain. Chez les animaux rendus fébricitants nous n'avons pas non plus trouvé de production de méthémoglobine. Nous avons examiné leur sang à plusieurs reprises, 2 h. 1/2 et 5 heures après leur avoir fait ingérer des doses très fortes de médicament, et le spectroscope ne nous y a montré que les bandes d'absorption ordinaires de l'oxyhémoglobine.

Action sur l'appareil respiratoire. — A dose toxique, nous avons constaté, chez le lapin et la grenouille, une diminution du nombre et de l'amplitude des respirations. Chez cette dernière, les mouvements respiratoires s'arrêtent avant les battements du cœur.

Action sur le système nerveux. — Expérience I. — Le 10 octobre, à 2 h. 45 du soir, nous faisons ingérer à une grenouille n° 1, 0 gr. 10 de lactophénine en poudre ; à 2 h. 50, une grenouille n° 2 en ingère 0 gr. 20 centig. et une autre grenouille n° 3 en reçoit à 3 h. 0 gr. 05 cent.

Une heure après : rien d'apparent chez les n° 1 et n° 3 ; la n° 2 présente une diminution des mouvements. Les réflexes sont également diminués, mais non abolis, dans le train postérieur.

Deux heures après ; Même état, sinon une diminution du nombre des respirations, chez la grenouille n° 2.

Le lendemain matin, les animaux 1 et 3 se

portent lien, la grenouille n° 2 semble morte : elle est en résolution complète, insensible, aussi bien dans le train antérieur que dans le train postérieur. Si on la pince, elle ne réagit plus : les réflexes sont abolis, sauf cependant le réflexe cornéen qui persiste encore, mais faible. — Respiration très ralentie. — Battements du cœur très lents, mais perceptibles et réguliers.

Même état dans la soirée.

Le 20 octobre, les grenouilles 1 et 3 sont toujours très vigoureuses ; chez la troisième, le réflexe cornéen n'existe plus, et on ne perçoit plus les mouvements respiratoires.

Cependant, à l'ouverture du thorax, le cœur bat encore 6 à 8 fois à la minute. L'estomac est rempli de lactophénine non absorbée.

Expérience II. — On injecte sous la peau d'une grenouille n° 1, 1 cc. d'une solution à 1/20 de lactophénine dans l'alcool à 90°, c'est-à-dire 0 gr. 05 cent. de médicament, et à une grenouille témoin n° 2, 1 cc. d'alcool à 90°. Une troisième grenouille reçoit de même sous la peau, une injection de 0 gr. 05 de médicament pulvérisé finement et mis en suspension dans l'eau distillée. Les injections sont faites dans le sac dorsal.

Au bout de 15 minutes environ, la grenouille n° 1 présente une paralysie du train postérieur avec anesthésie et abolition des réflexes. On note une diminution du nombre des respirations.

Vingt minutes après l'injection, la grenouille

est en résolution complète. On ouvre le thorax : le cœur bat encore, mais lentement.

La grenouille témoin présente une paraplégie du membre postérieur correspondant au côté où a été faite l'injection, mais il n'y a pas d'abolition des réflexes, ni anesthésie : c'est donc là un effet local de l'alcool. Rien de particulier à noter du côté du cœur ni de la respiration.

La grenouille n° 3 se porte bien

On fait alors à une quatrième grenouille une injection semblable à celle qu'a reçue la n° 1 ; en peu de temps, elle présente les mêmes phénomènes que cette dernière. Le lendemain, elle se trouve encore dans le même état. La grenouille n° 3 a aussi subi l'influence du médicament et se trouve en résolution, comme la précédente.

On voit, par suite, que la lactophénine en solution dans l'alcool est absorbée bien plus vite qu'en suspension dans l'eau, en injection sous cutanée, et que celle-ci a plus d'effet encore qu'une même quantité administrée par le tube digestif.

Expérience III. — Chez une grenouille mise en résolution musculaire par l'action de notre médicament, on excite par un courant faradique, les muscles, à travers la peau ou directement : ils se contractent fortement. La substance n'agit donc pas comme poison musculaire ; son action doit porter sur le système nerveux : est-ce sur le nerf moteur ?

Si on met à nu le sciatique et qu'on excite, au

moyen des mêmes courants, soit le nerf intact, soit le bout périphérique du nerf sectionné, que l'on répète sur une grenouille saine la même expérience avec des courants de même intensité, on voit les muscles innervés par le sciatique se contracter avec une force sensiblement égale dans les deux cas. La lactophénine n'agit donc pas sur la conductibilité motrice du nerf en dehors de son trajet médullaire.

Si on excite le bout central du sciatique sectionné, pas plus alors que quand on pinçait ou cautérisait la patte de l'animal avant la section du nerf, on n'obtient de réflexes en aucun point du corps. L'action médicamenteuse porte donc surtout sur le nerf ou les centres sensitifs.

Expérience IV. — Avant d'administrer la lactophénine, on met à nu le sciatique et on lie en masse la patte correspondante. De cette façon, le nerf est mis à l'abri de l'action médicamenteuse. Lorsque la grenouille est inerte, on excite le nerf. Il ne se produit aucun réflexe. Le nerf étant préservé, ce sont donc les centres soit médullaires, soit encéphaliques qui sont atteints. Si on sectionne alors la moëlle de la même grenouille au-dessous du bulbe, et que l'on répète les mêmes excitations on n'obtient pas davantage de réflexes. Les centres médullaires, sinon les centres encéphaliques sont donc touchés.

Expérience V. — On prend deux grenouilles et on les ligature en masse, en laissant seulement

en dehors de la ligature la moëlle et la colonne vertébrale, de façon à priver autant que possible de circulation, toute la moitié inférieure du corps.

A l'une, on injecte alors, sous la peau de la partie antérieure, 1 cc. d'une solution alcoolique de lactophénine à 1:20 : l'autre animal sert de témoin.

Une demi-heure après, on examine le pouvoir réflexe de ces animaux, à l'aide de courants faradiques. Avec des courants très forts, on obtient des réflexes dans les deux cas, mais ils sont plus étendus et se généralisent plus vite chez l'animal témoin. A des courants faibles, ce dernier réagit très bien, tandis que l'autre qui a reçu de la lactophénine, ne réagit pas.

Comme la moëlle était protégée, du moins presque en totalité, par la ligature contre l'action médicamenteuse, tandis que le cerveau ne l'était pas, il faut bien admettre que celui-ci a été intéressé.

Si cependant on sectionne la moëlle de cette grenouille au bulbe, on voit que les réflexes ne reparaissent que faiblement dans la partie sous-jacente, alors que sur la grenouille témoin ils sont au contraire plus forts qu'avant la même opération. La faiblesse des réflexes constatée chez le premier de ces animaux, après section de la moëlle, dépend peut-être en partie de ce que les muscles privés quelque temps de circulation ont une contractilité moindre, peut-être aussi de ce que la

moëlle reste toujours quelque peu irriguée (artères spinales), par le sang, même après notre ligature, peut-être, mais moins plausiblement, d'une persistance partielle de l'action inhibitrice du cerveau sur le pouvoir réflexe médullaire.

Expérience VI. — Deux grenouilles sont ligaturées en masse au-dessous du train antérieur, comme dans l'expérience précédente, puis on leur sectionne la moëlle au-dessous du bulbe, et à l'une on injecte dans le train antérieur, de la lactophénine : l'autre sert de témoin. Lorsque le médicament a agi, on constate chez les deux animaux des réflexes d'intensité égale dans les membres : ils persistent de même dans la tête de la grenouille témoin, alors qu'ils sont abolis chez l'autre. Le cerveau subit donc, bien certainement l'action médicamenteuse, cette expérience confirme encore la précédente.

Expérience VII. — Il s'agit d'un lapin pesant 2 kilog. 720, auquel on fait ingérer, au moyen de la sonde stomacale, à 9 h. 40 du matin, 4 gr. 75 de lactophénine, c'est-à-dire environ 1 gr. 75 par kilog. d'animal.

Au bout d'environ $\frac{3}{4}$ d'heure, l'animal, dont la température est tombée de 39° 4 à 36° 6, présente une paralysie avec anesthésie du train postérieur. On ne provoque plus de réflexes en pinçant les pattes paralysées, mais les réflexes et la sensibilité ainsi que le mouvement, persistent dans le train antérieur et la tête.

A 10 h. 45 m. on note une paralysie avec anesthésie et perte des réflexes dans le train antérieur ; le réflexe cornéen persiste, le nombre des respirations et des battements du cœur est sensiblement diminué.

A 11 h. 15 m. le lapin est pris de frissons violents et répétés, les sécrétions salivaires et lacrymales paraissent très augmentées. Temp : 36° 5.

11 h. 1/2 — L'animal est inerte, couché sur le flanc ; il ne peut se tenir sur ses pattes. Le réflexe cornéen persiste, mais faible. L'animal ne semble plus percevoir le bruit que l'on fait près de lui, tandis que jusque là il remuait au moindre bruit, les membres non paralysés.

Midi. — Même état.

Midi 15 m. — Frissons continus ; l'animal est inerte, les paupières à demi fermées. Temp. 35° 2.

Midi 1/2. — La sensibilité tactile a reparu, mais l'anesthésie persiste : l'animal est moins prostré.

1 h. 1/2. — Temp. 35° 2. Les frissons persistent ; la respiration est toujours très ralentie.

2 h. 15. — Temp. 35°. L'animal est plus vigoureux, il peut de nouveau se soutenir sur ses pattes de devant ; quelques réflexes dans le train antérieur.

3 h. 15. — Temp. 35° 4. Même état. Frissons continus.

4 h. 15. — L'animal se remet peu à peu. Temp. 35° 8. Le lendemain matin, l'animal est complètement rétabli.

Nous avons observé les mêmes phénomènes nerveux, les mêmes frissons, la même hypothermie chez un autre lapin de 1 kg. 980 auquel nous avons fait avaler 4 gr. environ de lactophénine.

Chez les lapins que nous avons inoculés avec des cultures de staphylocoque, de streptocoque de bacille pyocyanique, de bacillus *lactis aerogenes*, nous avons remarqué que, avec des doses de 1 gr. par kg., on obtenait, soit après le premier jour, soit après le second, une parésie, une diminution des réflexes et de la sensibilité, très passagères, c'est vrai, mais semblables à celles que l'on obtenait chez l'animal sain, avec des doses plus élevées. (1 gr. 50 par kg.)

Ces phénomènes étaient plus prononcés dans le train postérieur auquel ils restaient souvent limités. Parfois aussi ils se produisaient dans le train antérieur.

De toutes ces expériences, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° La lactophénine agit sur toutes les parties de l'axe encéphalorachidien. Pouvons-nous aller plus loin, et dire qu'elle agit plutôt sur le cerveau ou sur le bulbe que sur la moëlle, ou qu'elle a une action prédominante sur telle ou telle de ces parties? Nous ne croyons pas pouvoir apprécier la question de quantité; quant à la priorité de l'action médicamenteuse sur tel ou tel centre nerveux, nous avons constaté, chez le lapin comme chez la grenouille, qu'elle débute par le train postérieur,

pour gagner ensuite le train antérieur. Nous avons vu en outre que les réflexes de la partie céphalique disparaissent, chez la grenouille, après ceux du train antérieur et que la respiration s'arrête plus tard, longtemps avant le cœur, qui meurt enfin paralysé en diastole. La lactophénine semble donc agir sur la moëlle d'abord, sur l'encéphale ensuite, et en dernier lieu sur le bulbe.

2° Les nerfs périphériques soit moteurs, soit sensitifs paraissent peu subir l'action du médicament.

3° Les centres sensitifs, soit médullaires, soit encéphaliques sont atteints plus fortement que les centres moteurs. Est-ce à dire que ceux-ci soient intacts? Les mouvements volontaires sont sinon totalement impossibles du moins très atténués, si on emploie des doses toxiques : témoin nos lapins, qui, au début de l'intoxication, et lorsqu'on voulait les saisir, remuaient très bien la tête et les membres antérieurs alors que les pattes postérieures restaient inertes : les centres moteurs subissent donc l'action médicamenteuse. Mais cette paralysie peut tenir ou bien à ce que les centres de volition sont influencés ou bien à ce que les mouvements commandés par ces centres restés intacts ne sont plus transmis directement aux muscles par les cornes antérieures de la moëlle altérées.

Si l'on admettait la première de ces hypothèses, il faudrait convenir que la lactophénine a une

action sinon primitive, du moins prépondérante et très localisée sur les centres cérébraux ; dans la seconde, il faudrait admettre que la substance grise médullaire est intéressée surtout et que les cornes antérieures le sont juste assez pour intercepter la voie de transmission des ordres de notre volition, sans toutefois l'être suffisamment pour intercepter l'arc réflexe lorsque l'on excite les nerfs à l'aide de courants induits. S'il en était ainsi, les malades ayant absorbé de la lactophénine devraient présenter, à un certain degré de la parésie de certains groupes musculaires, et une diminution des réflexes, phénomènes que nous n'avons jamais observés en clinique, avec des doses thérapeutiques alors même que l'analgésie était déjà très manifeste.

Nous ne croyons pas pouvoir nous prononcer catégoriquement sur ce point, quoique nous penchions en faveur d'une action sur les cornes antérieures, moins prononcée certainement que celle du médicament sur les cornes postérieures.

Toxicité. — La lactophénine est très peu toxique. Nous avons vu des lapins résister à des doses de 2 gr. par kg. et des grenouilles supporter 0 cg. 15 en ingestion stomacale. Chez l'homme, on a administré jusqu'à 6 gr. sans accident grave. Cette innocuité du médicament est peut-être due en partie à son peu de solubilité et, par suite, à la lenteur avec laquelle il est absorbé.

Action antiseptique. — H. Strauss a constaté

qu'en solution aqueuse diluée, la lactophénine n'entrave, ni n'empêche le développement de la levure de bière, mais qu'au contraire, elle l'active et l'accélère. En solution alcoolique à 5 0/0, elle jouirait pourtant de propriétés antizymotiques et antiseptiques, mais n'est-ce pas là un effet de l'alcool ?

Grâce au concours de notre ami Thiry, préparateur de M. le Professeur Macé, nous avons pu faire quelques expériences sur l'action antiseptique du médicament que nous étudions. Le tableau suivant indique nos résultats :

Essai sur le pouvoir antiseptique de la lactophénine.

Désignation des réceptifs.	Milieux de culture.	Volume total du milieu.	QUANTITÉ D'ANTISEPTIQUE mise dans le milieu de culture.	MICROBE ensemencé dans le milieu.	RÉSULTATS après 24 heures de culture.	RÉSULTATS après 48 heures de culture.	Observations.
Tube a.	Bouillon.	20 cc.					
— b.	id.	id.	4 cc. solution aqueuse saturée	Bacille pyocyanique.	Rien.	Rien	Le bouillon
— c.	id.	id.	2 cc.	id.	Culture nette	Culture nette.	préparé selon la
— d.	id.	id.	3 cc.	id.	id.	id.	méthode indi-
— e.	id.	id.	4 cc.	id.	id.	id.	quée par M Macé
— f.	id.	id.	5 cc.	id.	id.	id.	dans son Traité
— g.	id.	id.	6 cc.	id.	id.	id.	pratique de Bac-
Ballon a.	id.	id.	7 cc.	id.	id.	id.	tériologie, page
— b.	id.	id.	8 cc.	id.	id.	id.	439. Il a été en-
— c.	id.	id.	9 cc.	id.	id.	id.	suite traité de
— d.	id.	id.	10 cc.	id.	id.	id.	façon à donner
— e.	id.	id.	milieu saturé d'antiseptique.	id.	id.	id.	celui indiqué ci-
— f.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	dessus. Note 3.
— g.	id.	id.	id.	Bacillus lacticus aerogenes.	id.	id.	
— h.	id.	id.	id.	Streptococcus.	id.	id.	
— i.	id.	id.	id.	Staphilococcus p. aureus.	id.	id.	
— j.	id.	id.	id.	id.	id.	id.	
Tube h.	Gelose.	9	id.	Bacille pyocyanique.	Culture	id.	
— i.	Pomme	9	id.	id.	intense.	id.	
—	de terre.	9	id.	id.	»	id.	

N. B. — 1° Nos cultures se sont toutes développées dans l'étuve réglée de 36° à 37°.

2° Nous avons saturé nos milieux de culture et notre solution aqueuse en les additionnant d'un excès de lactophénine, en les mettant à une temp. de 120° et en laissant refroidir. L'excès de médicament se précipitait en cristaux par le refroidissement.

3° Le bouillon de nos cultures avait la composition suivante :

{	Bouillon peptonisé à 2 0/0.
	— glyciné à 2 0/0.
	— glucosé à 2 0/0.
	— salé à 8 0/0.
	Neutralisé à la soude.

4° Les milieux ont été traités de la façon suivante :

Les tubes a, b, c, d, e, f, g, les ballons a, b, c, d, e, ont reçu chacun 10 cc. de bouillon indiqué ci-dessus, puis on y a ajouté la quantité d'antiseptique indiquée dans le tableau et on a ramené le contenu au volume total par addition d'eau distillée. De cette façon, tous les milieux des tubes et ballons sus-indiqués avaient le même pouvoir nutritif en renfermant des quantités variables de lactophénine.

Les ballons f, g, h, i, j, et le tube n, ont été remplis de la quantité de milieu nutritif, indiquée ci-dessus, milieu auquel on a ajouté un excès de lactophénine en poudre.

La pomme de terre du tube l a été soupoudrée de médicament.

Tous les tubes et ballons ont ensuite été portés à l'autoclave à 115° pendant 20 minutes, puis refroidis etensemencés.

Ces résultats ne laissent aucun doute, la lactophénine ne jouit d'aucun pouvoir antiseptique, du moins dans les conditions où nous sommes placés

pour nos expériences. Nous avons eu, au contraire, avec le bacille pyocyanique, un développement d'autant plus intense que le milieu contenait une plus forte quantité de lactophénine. Elle nous a semblé favoriser beaucoup la production du pigment vert et de la fluorescence des bouillons.

CHAPITRE III

ÉTUDE CLINIQUE.

Avant de rapporter les résultats obtenus en clinique par l'emploi de la lactophénine, voyons sous quelles formes et à quelles doses elle a été administrée par nos prédécesseurs et par nous.

Mode d'administration. — La lactophénine étant peu soluble dans l'eau, nous ne pouvions songer à l'employer en solution dans ce liquide. Plus soluble dans l'alcool, elle aurait pu être donnée en potions alcooliques, et c'est ce que nous avons fait dans quelques cas exceptionnels. Nous avons renoncé à ce mode d'administration, qui présente parfois de réels avantages (vitesse plus grande d'absorption), parce que chez certains malades, l'alcool est contr'indiqué, parce que les fébricitants sont, en général, altérés et que l'alcool augmente la soif, loin de la calmer ; parce que, enfin, il est aussi commode de faire absorber un cachet au malade qu'une capsule médicamenteuse ou une cuillerée d'une solution quelconque. Nous verrons

d'ailleurs, en étudiant les indications du médicament comme antithermique, qu'il y a peu d'avantages, selon nous, à obtenir son effet un quart d'heure ou une demi-heure après son ingestion. Nous avons donc donné la lactophénine en cachets, comme V. Jaksh. Landowsky et Strauss l'ont administrée plutôt en capsules amylicées de 0 gr. 60.

Ce dernier a donné d'abord la lactophénine à la dose de 0 gr. 25 chez les enfants, de 0 gr. 50 à 1 gr. chez les adultes, du moins comme antithermique ; comme analgésique, il employait de 1 à 2 gr. V. Jaksh en administre 0 gr. 50, 1 gr. comme antithermique, mais dit que l'on peut aller jusqu'à 6 gr. par jour ; Landowsky, avant lui, n'avait pas dépassé 3 gr. ; A. Jacquet donne, dans la fièvre typhoïde, de 0 gr. 50 à 1 gr. : comme hypnotique, il faut, dit-il, administrer au moins 3 gr.

Nous avons fait prendre à nos malades des cachets de 0 gr. 50 chacun en nombre variable, 1, 2, 4, par jour au maximum en 2 ou 3 fois. Dans deux cas de tabes, nous avons été pourtant jusqu'à 3 gr. Nous craignons, en employant des doses plus fortes, d'avoir des accidents ; MM. Strauss et Kölbl, viennent en effet de signaler de l'ictère assez grave survenu après l'absorption répétée d'une dose journalière de 3 à 4 gr. (*Semaine médicale*, nov. 1895). Selon nous, l'action analgésique exige une dose plus forte que l'action antithermique.

DE LA LACTOPHÉNINE COMME AGENT ANTITHERMIQUE.

Dans l'étude physiologique qui précède, nous avons vu que, chez le lapin et chez l'homme sain, la lactophénine est un hypothermique ; nous avons constaté aussi que chez des lapins fébricitants, ce corps produit un abaissement de température plus ou moins marqué. Or, si on admet comme le pense M. Laborde, que tout médicament qui agit comme analgésique est un anesthésique, que tout antipyrétique est un hypothermique, il faut, dès que nous rencontrons un produit qui est hypothermique chez les animaux et l'homme sains nous attendre à priori, à lui trouver un pouvoir antithermique chez les animaux et l'homme fébricitants. La lactophénine a, nous l'avons reconnu, une action telle chez le lapin qui a de la fièvre, elle doit la posséder aussi chez le malade qui se trouve dans le même état.

C'est en effet, ce qu'ont confirmé les cliniciens qui l'ont utilisée avant nous, et ce qui ressort de nos observations cliniques.

V. Jaksh, de Prague, dans 18 cas de typhoïde, a obtenu par elle, un abaissement considérable, persistant et graduel de la température, mais il la conseille dans cette maladie comme calmant plus encore, il est vrai, que comme antipyrétique ; l'action antipyrétique se manifeste nettement, dit-il, dès le 2^e jour d'administration.

Strauss l'a employée dans 25 cas : 7 typhoïdes dont une très grave, cinq érysipèles, une phtisie, deux diphtéries, deux bronchites fétides, deux scarlatines et trois pneumonies. Il l'a administrée, en général, dans la typhoïde, aux heures où la fièvre augmente : vers 4 ou 5 heures du soir, et, le plus souvent, quand la température dépassait 39° 5. L'abaissement de la température survenait, en moyenne, au bout de 4 ou 5 heures, et durait autant. Chez les phtisiques, il signale parfois un abaissement de température de 3° ou 4°.

A. Jacquet, la même année (1894), avait constaté qu'elle agit dans l'érysipèle, même à dose de 0 gr. 50 à 0 gr. 70 ; elle calme et même jugule le délire. Elle diminue, selon lui, l'envie de tousser chez les tuberculeux et rend la respiration des pneumoniques plus facile ; elle calme aussi les typhiques. Dans un cas, 1 gr. de médicament a abaissé la température, de 40° 2 à 34° 7, sans incommoder le malade. Les expérimentations de Jacquet portent sur 42 cas, surtout sur des cas de tuberculose avec fièvre, et sur quelques cas d'influenza.

Nous avons, nous-même, étudié l'action antithermique de la lactophénine chez une quinzaine de typhiques, et chez une dizaine de tuberculeux.

En commençant la lecture de ce chapitre, on cherchera sans doute, pour se faire rapidement une idée du pouvoir du médicament que nous expérimentons, quelques courbes thermiques, que l'on s'étonnera de ne pas trouver jointes à notre travail. Pour nous justifier de suite, et nous excuser en même temps du peu de concordance qui pourra exister dans les chiffres que nous reproduirons, nous dirons que les résultats obtenus par nous ont été par trop variables, pour nous permettre de reproduire une moyenne qui n'aurait pas manqué d'être critiquée par ceux qui répétant les mêmes expérimentations, sur le même nombre de cas, obtiendront certainement une moyenne différente. Nous essaierons, après avoir donné nos résultats, d'expliquer pourquoi ils ont été si peu constants.

Voyons d'abord l'effet antithermique de la lactophénine chez les tuberculeux, après une dose de 0 gr. 50 par exemple. Nous avons administré à un malade du service de M. Bernheim, et à une femme du service de M. Spillmann, tous deux se trouvant avec une fièvre qui dépassait 38°, mais à des périodes différentes de la maladie, un cachet 0 gr. 50 à 8 h. du matin. Deux heures 1½ après, nous voyons que la température de ces deux malades a baissé d'environ 0° 8; elle est arrivée pro-

gressivement à cet abaissement et a regagné, pour le lendemain matin, le taux qu'elle avait la veille à la même heure. Dans d'autres cas plus nombreux, après une même dose et alors que la température était à 38° 7, 39° 4, 40° même, nous avons vu survenir progressivement, mais plus rapidement cette fois (au bout de 1 h. 1½ à 2 h.) un abaissement de 1° 2 à 1° 5. — Cet abaissement persistait pendant une demi-heure environ, puis la température remontait lentement. A quoi peuvent donc tenir ces différences ? Cela est facile à expliquer. Notre premier malade, avant d'entrer à l'hôpital, avait suivi pendant environ six semaines un traitement au vin créosoté, traitement à la suite duquel il avait eu de la gastrite ; notre malade du service de M. Spillmann, qui était à l'hôpital depuis des mois, qui avait suivi une série de traitements antibacillaires, à qui on avait fait des injections intra-pulmonaires antiseptiques, avait en même temps, une dyspepsie très prononcée, ne pouvait tolérer que peu d'aliments et vomissait à peu près régulièrement tous les jours, tandis que chez les derniers malades dont nous avons parlé, l'estomac était relativement sain.

Nous nous sommes de même trouvé en présence de cas où, quoiqu'il y eut vraisemblablement une absorption à peu près normale et égale de notre antithermique, nous obtenions des effets différents. Une malade, celle qui, par exemple, sera

l'objet de notre observation 12 (vide infra), a un soir 38° 7, une autre a une température à peu près égale : 39°. Nous donnons 0 gr. 50 de lactophénine à chacune, et nous constatons au bout de 2 h. chez la première un abaissement de 1°, alors que chez la seconde la température n'arrive pas au-dessous de 38° 6. Cela tient à ce que la première a une simple poussée de bronchite bacillaire avec induration du sommet, tandis que chez la seconde il y a déjà des cavernes, amaigrissement prononcé, la température journalière ne descend guère au-dessous de 38° 5 le matin, et atteint souvent 40° le soir. Le même phénomène peut se produire chez un malade qui, étant arrivé à la cachexie complète, ou subissant une poussée aiguë, a une température élevée qui ne présente plus le type rémittent, mais le type continu.

Chez les typhiques, nous nous sommes encore trouvés en face des mêmes différences d'effet. Un malade qui a une température de 40° ou 40° 5 par exemple, prend 0 gr. 50 de lactophénine ; nous voyons, chez lui, au bout de une heure, une baisse insignifiante de 0°, 2 ou 0°, 3 ; son voisin atteint de la même maladie a une fièvre égale ; la même dose de médicament ramène, dans le même temps, sa température à 39°, 2 ou 39°, 6 ; mais l'un est au 8^e jour de la maladie, et l'autre au 16^e ou au 17^e. De même, tel malade voit avec 0 gr. 50 sa température tomber de 40° à 38°, 7 au bout de 2 h., alors que tel autre la voit seulement baisser de 0°, 5,

mais le premier s'alimente facilement, digère bien tandis que le second a des nausées, vomit tout ce qu'il prend : tous deux cependant ont une fièvre à peu près égale, sont au même jour de la maladie : mais l'un a une fièvre muqueuse type avec catarrhe gastrique prononcé, tandis que l'autre a par exemple une forme délirante.

Maintenant, que nous avons justifié nos hésitations à établir des moyennes de l'action antithermique de la lactophénine dans la tuberculose et la typhoïde, nous donnerons, uniquement pour faire ce que d'autres ont fait avant nous pour les antithermiques analgésiques, quelques chiffres auxquels, nous n'attacherons pas grande importance lorsque nous nous occuperons d'établir les indications à l'emploi thérapeutique du médicament.

D'une façon toute générale, avec une dose de 0 gr. 25, on obtient, une heure après l'absorption, un abaissement de température d'environ 0°,4, et de 0°,6 après une heure 1/2 ; la température reste alors stationnaire environ 1/2 heure, puis remonte progressivement, comme elle était descendue, mais plus lentement. Elle met de trois à quatre heures pour revenir à son point de départ.

Après une dose de 0 gr. 50, la baisse est encore progressive, mais elle va en augmentant jusqu'à environ 2 h. 1/2 après l'ingestion, elle reste alors minima environ une heure, puis elle remonte lentement en 5 ou 6 heures. La baisse obtenue est en moyenne de 1° à 1°,4.

Si le malade prend 1 gr. en une fois, et c'est là la plus forte dose que nous avons administrée en une seule fois la baisse de température peut aller jusqu'à 2°,5 ou 3°; en général, elle est de 1°,5 à 1°,8. Le minimum est atteint aussitôt qu'avec des doses de 0 gr. 50, mais il persiste plus longtemps, 2 h. environ. En donnant plusieurs doses de suite, on remarque que la 3^e ou la 4^e sont plus actives que les précédentes, le médicament semble accumuler ses effets, mais au bout de 3 ou 4 jours on arrive à un minimum d'action antithermique qui n'est guère dépassé. La courbe thermique peut prendre alors le type de la ligne droite, et nous avons vu une tuberculeuse dont la température prise matin et soir est restée 8 jours entiers entre 37°,8 et 38°,2 : c'était là l'effet d'une dose journalière de 1 gr. 50 de lactophénine. Avant l'absorption du médicament, la température de la malade oscillait le matin entre 37° et 38° et le soir entre 39° et 39°,5.

Chez les typhiques, la persistance du minimum d'effet antithermique paraît un peu moins longue que chez les tuberculeux, et malgré l'absorption de lactophénine matin et soir, la fièvre garde en général un type rémittent, tout comme si on n'avait pas donné d'antithermique, avec cette différence qu'au lieu d'osciller par exemple entre 38° et 40°, la fièvre oscille, grâce au médicament, entre 37° et 39°.

Ces résultats suffisent pour donner une preuve très nette de ce que nous avançons plus haut, en

disant que les résultats variaient beaucoup. Ils dépendent soit de la forme, de la gravité de la maladie, soit du stade d'évolution dans lequel on a employé le médicament. Alors qu'en effet nous avons nous-même trouvé que le maximum d'action de lactophénine se produisait 2 h. 1½ environ après l'ingestion; Strauss trouve qu'elle n'agit que 4 ou 5 h. après.

Il ne faudrait pas croire que la lactophénine est bien inférieure à ce point de vue aux autres antithermiques. Nous trouvons dans la thèse de M. Specker (th. de Nancy, 1889), qu'avec 0 gr. 25 de phénacétine, on a un abaissement variant de 0°,6 à 2°,6; qu'avec 0 gr. 50, la chute thermique va de 0°,8 à 4°; qu'avec 1 gr. elle est de 2° à 4°,2. D'autre part, nous avons sous les yeux, en écrivant ces lignes, 3 tracés thermométriques de fièvre typhoïde. Sur l'un, (forme grave de la maladie), une dose de 1 gr. d'antipyrine donnée le 8^e jour en deux fois, n'a pas d'action antithermique nette et persistante. La température est de 40°,6, alors que les autres jours, elle était de 40°,7 ou 40°,8; la même dose donnée au 28^e jour de la maladie permet de constater les températures suivantes: Temp. 28^e jour, matin 39°,6, soir 39°,6; température, le 29^e jour: matin 36°,6, soir 40°,6. Ce sont là des exemples qu'il est très fréquent de rencontrer en clinique; nous en avons vu souvent de semblables après, l'emploi de la phénacétine.

Quoi qu'il en soit, après l'ingestion de lactophénine, nous avons toujours, chez le fébricitant, trouvé une baisse de température, si faible que ce soit, c'est là un point très important, mais cette baisse a été très inégale et s'est fait attendre plus ou moins longtemps suivant les cas.

Ce qu'on peut demander en clinique d'un bon antithermique, c'est qu'il ait sur la température du fébricitant une action sûre, prolongée et exempte de toute manifestation accessoire fâcheuse, générale ou locale.

Nous venons de voir que la lactophénine a une action antithermique certaine dans tous les cas, mais variable comme intensité suivant les malades et suivant les doses, comme d'ailleurs la phénacétine ou l'antipyrine. Nous pouvons admettre, en comparant nos résultats avec ceux de M. Specker, que cette intensité est peut-être moins grande pour la lactophénine que pour la phénacétine, mais que l'action de la première se fait sentir à peu près aussi longtemps, peut-être un peu plus que celle de la seconde qui serait en moyenne d'une durée totale de 8 à 9 heures. Quels sont maintenant les phénomènes secondaires dûs au médicament que nous expérimentons ?

Du côté du tube digestif, nous n'avons observé qu'une seule fois des vomissements à la suite de l'ingestion de 1 gr. de lactophénine. Dans tous les autres elle a été très bien tolérée, nous n'avons eu ni nausées, ni diarrhée, ni douleurs épigastriques.

Le pouls ne s'est pas modifié d'une façon fâcheuse sous l'action de notre antithermique ; le nombre de ses battements est resté en rapport avec la température, et ses caractères n'ont pas sensiblement changé. Le cœur n'est pas touché, le sang ne subit pas chez nos malades de modifications appréciables ; nous n'avons pas, il est vrai, recherché ici la méthémoglobine, mais nos expériences chez l'animal avec des doses très fortes ne nous portent guère à croire que les doses thérapeutiques employées chez l'homme ont une action plus nuisible. Nous n'avons d'ailleurs jamais observé aucun accident de cyanose, ni de collapsus : cyanose qui s'expliquerait facilement, si le médicament, agissant sur l'oxyhémoglobine, la transformant d'une façon passagère ou même permanente en méthémoglobine, suspendait, temporairement ou définitivement, l'action globulaire. Jamais nous n'avons vu se produire d'anémie.

Du côté du système nerveux, le médicament produit une action calmante très utile dans bien des cas. Jamais nous n'avons vu d'ataxie, de tremblement, de convulsions ni même de frissons survenir après son administration. Les frissons ont cependant été signalés souvent après l'absorption de la phénacétine.

Jamais nous n'avons vu d'exanthèmes succéder à l'emploi de la lactophénine, quoique Strauss en signale deux cas : l'un chez un pneumonique, l'autre chez un typhique.

Le phénomène le plus souvent observé après l'ingestion médicamenteuse, c'est la production de sueurs profuses qui sont survenues dans plus de moitié de nos observations. Elles débutent en général de 1 h. 1/2 à 2 h. après un cachet de 0 gr. 50 et persistent jusqu'à ce que la température ait presque repris la normale, c'est-à-dire probablement jusqu'à ce que la plus grande partie du médicament ait été éliminée.

Du côté des urines, nous n'avons pas trouvé d'augmentation ou de diminution notable dans la quantité ou la densité. Nos recherches assez peu nombreuses, il est vrai, à ce sujet, nous ont donné des résultats contradictoires. M. Specker a trouvé pour la phénacétine une diminution de l'urée coïncidant avec la baisse de la fièvre; il en est sans doute de même de la lactophénine, qui agit dans l'organisme comme son analogue chimique, et comme tous les antipyrétiques du même groupe.

Laissant de côté la question de l'utilité ou de l'inutilité, de la nocivité même des agents antithermiques dans les maladies fébriles, qui est loin d'être résolue, puisque l'on ne connaît pas d'une manière certaine, par quel mécanisme s'allume la fièvre et par quel mode d'action on la calme, question qui ne peut d'ailleurs rentrer dans le cadre de notre travail, nous allons nous occuper de l'action de la lactophénine dans la fièvre continue d'abord, puis dans les quelques pyrexies, et enfin dans la tuberculose.

Fièvre typhoïde. — Admettant qu'on peut, sinon qu'on doit employer les antithermiques dans cette maladie, nous nous trouvons, ici encore, en présence de deux camps hostiles, l'un dont les membres ne veulent pas que l'on abaisse la température autrement que par la méthode de Brand et de Glénard, l'autre préconisant les antipyrétiques chimiques soit exclusivement, soit concurremment avec d'autres procédés : les ablutions et les lotions froides par exemple. Nous ne nous croyons pas suffisamment autorisés pour faire ici le procès de telle ou telle de ces méthodes : ce n'est pas là le but que nous poursuivons. Avant que tous les médecins admettent sans partage et puissent appliquer la méthode de Glénard comme traitement de tous les typhiques confiés à leurs soins, on emploiera longtemps encore les antithermiques chimiques et nous essayons d'établir que la lactophénine est jusqu'aujourd'hui l'un des meilleurs que l'on puisse employer.

Rejetant d'abord tous les antipyrétiques qui ont sur le sang, *in vitro* ou *in anima vili*, à forte dose, une action nocive marquée, il ne nous reste guère à employer que la quinine, l'antipyrine, le salicylate de soude, la phénacétine, enfin la lactophénine. Or, la quinine, le salicylate et l'antipyrine produisent souvent des accidents soit gastriques, soit cérébraux qui sont, c'est possible, moins marqués en général que chez l'individu sain ; mais, si l'antipyrine a un pouvoir antithermique

assez net chez le typhique, la quinine possède ce pouvoir surtout chez le paludéen et le salicylate, chez le rhumatisant fébrile. D'autre part, la phénacétine et la lactophénine présentent sur l'antipyrine le désavantage de leur insolubilité relative, qui en rend l'absorption plus incertaine et plus lente, mais elles présentent sur elle cet immense avantage, que dans la plupart des cas, elles agissent aussi comme sédatifs du système nerveux. Nous reconnaissons encore que l'antipyrine, la phénacétine même produisent souvent, à dose égale, une action antipyrétique plus forte que la lactophénine, mais en faveur de celle-ci, nous citerons *peut-être* une action calmante que V. Jaksh qualifie d'action *unique*, quoique nous ne l'ayions jamais remarquée telle, *sûrement* une inocuité plus grande. Avec la phénacétine, on remarque parfois en effet des accidents de cyanose, de collapsus, des frissons pénibles.

C'est donc à la lactophénine que nous accorderons la préférence comme antithermique dans la plupart des cas de typhoïde; nous la donnerons deux heures environ avant le moment où nous voulons obtenir son maximum d'effet, et à dose de 0 gr. 50 d'abord par cachet; si nous trouvons que cette dose n'agit pas assez, nous pourrions l'élever, donner 0 gr. 70, 1 gr. chaque fois et cela deux, trois fois en 24 heures, si c'est nécessaire.

Il faudra se souvenir que dans la période d'état, une même dose est souvent moins active qu'au

moment de la défervescence. Enfin, si nous voyons que pour obtenir un effet antipyrétique, il est nécessaire d'employer des doses trop fortes, parce que l'état de l'estomac ne permet pas une absorption totale et rapide, il vaut mieux avoir recours à un antipyrétique soluble, l'antipyrine par exemple.

Quant à admettre que l'emploi journalier de la lactophénine dans tout le cours d'une fièvre continue, abrège la durée de la maladie et empêche les complications, nous ne pouvons le faire, du moins d'après nos observations personnelles qui sont au nombre de trois, cela concorderait d'ailleurs assez peu avec ce qu'on observe avec les antithermiques analogues, même peut-être avec la méthode de Brand.

Mais quand faut-il employer un antithermique ? Il y a ici une question d'appréciation personnelle, de tact de la part du clinicien. Ce sera, dirons-nous avec M. Schmitt, quand « dépassant la moyenne, « comme intensité et comme durée, elle détermine vers 40°, 41°, un état appréciable de rigidité musculaire et agit directement sur les centres nerveux ; la céphalalgie, le délire, les convulsions, les courbatures, d'autres malaises subjectifs peuvent dépendre de l'élévation thermique excessive en dehors de l'infection ou de l'intoxication ; l'hyperthermie, surtout quand elle se prolonge, doit être combattue ».

Nous avons dit plus haut, que nous ne voyons pas grand avantage en pratique, à donner la lac-

tophénine en solution, pour obtenir une action rapide. Dans les cas, en effet, où une action antithermique devrait être obtenue dans le délai le plus court possible, nous croyons qu'il serait préférable de rejeter les antithermiques chimiques, quels qu'ils soient, de faire une lotion froide ou de faire prendre au malade un bain froid. On soutiendrait l'effet de cette médication externe en faisant prendre en même temps, si c'était nécessaire une certaine dose d'antithermique chimique.

Pyrexies. — Jacquet et Strauss qui ont expérimenté la lactophénine dans quelques rares cas de pneumonie, d'érysipèle, de bronchite ou de scarlatine, même de diphtérie, la conseillent plutôt comme sédatif du système nerveux, que comme antipyrétique. Nous n'avons pas eu l'occasion de donner ce médicament dans des cas de ce genre, mais nous ne croyons pas trop nous avancer en admettant que l'on aura rarement occasion de l'employer avec fruit, sauf peut-être dans des affections fébriles peu graves : une grippe, une bronchite simple, une angine herpétique par exemple ; et encore, elle agira mieux dans ces cas sur le système nerveux que sur la fièvre ; on pourra grâce à elle, calmer le mal de tête, le délire, la sécheresse de la peau qui fatiguent le malade : et c'est pour ce dernier, comme d'ailleurs pour le médecin, un avantage plus grand que celui d'un simple abaissement de température de quelques dixièmes de degré, ou même de quelques degrés.

Tuberculose. — Ici encore la lactophénine pas plus que dans la typhoïde ou la pneumonie ne peut s'adresser à la cause de la fièvre, au bacille de Koch ou à sa toxine, et produire un arrêt de la maladie. Elle peut la faire évoluer sans fièvre ou avec une température moins élevée, mais c'est tout. Elle a de plus l'inconvénient de produire souvent des sueurs. Elle présente sur la phénacétine, ici comme dans la typhoïde, l'avantage de produire moins de phénomènes secondaires graves et nous la recommanderons comme telle à ceux qui sont partisans des antithermiques chimiques dans cette maladie. On peut éviter la production des sueurs en faisant prendre au malade en même temps que l'antithermique un peu d'atropine ou d'agaricine.

Nous ne l'avons jamais vu calmer totalement la toux, ni réveiller l'appétit, sauf peut-être dans un cas (voir l'observation 12). Toutefois en abaissant la fièvre elle peut améliorer l'état général du malade et favoriser son rétablissement.

En résumé, la lactophénine a une action antithermique constante mais variable, un peu moins marquée que celle de la phénacétine, mais d'une durée égale à la sienne. Elle ne produit pas de phénomènes secondaires graves, ce qui nous la fera recommander particulièrement à ceux qui, partisans des antithermiques chimiques dans quelque maladie que ce soit, recherchent à la fois une action certaine, lente, durable et inoffensive.

ACTION ANALGÉSIQUE DE LA LACTOPHÉNINE

L'action analgésique de la lactophénine a été signalée d'abord par Landowsky (1894) et Dujardin-Beaumetz, qui l'administrèrent à des doses variant de 0 gr. 60 à 2 gr. par jour dans des névralgies. Ils en rapprochaient les effets de ceux de l'antipyrine. A. Jacquet l'employa aussi avec succès comme calmant, mais à doses un peu plus fortes (0 gr. 80 à 1 gr.). A dose de 0 gr. 50, elle n'avait, selon lui, que des effets peu certains. L'année suivante, H. Strauss lui reconnut le même pouvoir, mais à doses de 1 à 2 gr. Elle agit assez vite dans le rhumatisme sous toutes ses formes (aigu, subaigu, chronique) et dans les névralgies. Elle eut aussi du succès dans un cas de sciatique. Il avouait toutefois qu'elle donne des échecs nombreux.

Strauss employa aussi ce médicament dans un cas de myélite lombaire, un cas de myélite cervicale et un cas de délire alcoolique.

Dans le premier de ces cas, il y eut accoutumance dès le second jour de traitement, comme

d'ailleurs avec les autres médicaments employés. Dans le second, il y eut du mieux, un soulagement considérable et du sommeil, mais avec des hallucinations et des sueurs profuses. Le 3^e cas ne fut pas suivi d'un résultat aussi heureux : l'échec fut complet.

Les observations qui vont suivre montreront les résultats que nous avons nous-même obtenus, en employant la lactophénine comme analgésique.

OBSERVATION I (PERSONNELLE).

(recueillie au service de M. le Professeur Bernheim)

Rhumatisme articulaire aigu.

Constant V..., 28 ans, garçon de café ; marié, a 2 frères dont l'un est rhumatisant. Pas d'antécédents héréditaires. A eu la scarlatine ; s'est engagé aux dragons à 18 ans.

Sa première attaque de rhumatisme a débuté aux manœuvres ; il est resté 3 mois à l'hôpital militaire. Toutes ses articulations ont été prises tour à tour.

Il est entré à 3 reprises dans le service de M. le Professeur Spillmann en 1891, pour de nouvelles attaques. Il a eu une angine très douloureuse en décembre 1894. Le salicylate de soude lui donne des vertiges et des bourdonnements d'oreilles.

Il est tombé malade le 14 juillet, est resté 11 jours au lit ; puis il a essayé de reprendre son travail, mais, forcé de s'aliter à nouveau, il entre à l'hôpital le 3 août.

3 août. — Le poignet droit, l'articulation sterno-claviculaire gauche, le genou et l'articulation tibio tarsienne

gauche sont douloureux. Le malade prend 2 gr. de phénacétine et on lui fait des frictions salicylées.

Tempér. — matin, 38° 2 ; soir, 38°.

4 août. — Nous trouvons le malade dans l'état suivant : Constitution bonne. Tempér. : 38° 2 — P. 84. L'appareil digestif ne présente rien de particulier. — Du côté de l'appareil respiratoire : bronchite légère. La pointe du cœur bat au 5^e espace en dedans du mamelon. Pouls régulier, égal. Souffle léger au 1^{er} temps et à la pointe du cœur, sans douleur précordiale.

Douleurs vives à la pression dans les muscles des gouttières vertébrales, de la nuque et des espaces intercostaux. Genoux peu gonflés, mais très sensibles. Crampes dans les bras et les mollets.

Le malade prend à 1 h. 1½ du soir 0 gr. 50 de lactophénine. A 5 h. les douleurs ont déjà diminué. Tempér. 38° On donne un second cachet de 0 gr. 50.

6 août. — Le malade a beaucoup sué la nuit. Douleurs bien moins vives. Tempér. 37° 4 ; P. 76. On continue le traitement.

7 août. — Plus de douleurs dans les genoux. Douleurs légères dans la hanche et le coude droits ; elles persistent assez fortes dans la nuque. Sueurs abondantes. Bruits du cœur sourds. Souffle prolongé à la pointe. Pas de palpitations ni de dyspnée. T. 37° 6 ; P. 88. Le soir, le malade se trouve mieux. On porte à 2 gr. la dose de médicament.

8 août. — Le malade a mal dormi la nuit. La fièvre a remonté à 38°. L'épaule et le coude droits sont douloureux.

9 août. — Les douleurs sont moins vives. Sommeil calme. Sueurs peu abondantes.

10 août. — Plus de douleurs spontanées. Les mouvements étendus seuls sont pénibles.

11 août. — L'amélioration continue. Le malade se lève.

On diminue de moitié la dose journalière du médicament.

13 août. — Les douleurs ont reparu dans l'épaule droite et la main gauche ; on rend 2 gr. de lactophénine.

14 août. — Le malade a beaucoup sué. Sommeil calme, de durée assez courte (4 heures). Les douleurs diminuent.

16 août. — Il ne reste plus qu'un léger engourdissement des membres. Le malade se lève. Temp. 37° 4. P. 84. — 1 gr. de lactophénine.

17 août. — Le malade se porte bien.

19 août. — L'épaule gauche est reprise ; mais moins fortement que la première fois. Sueurs abondantes. Pas de sommeil. On rend 2 gr. de lactophénine.

20 août. — Le malade va bien, se lève ; on diminue la dose de médicament.

21 août. — Même état. On cesse le traitement.

22 août. — Douleurs légères qui cèdent à un cachet de 0 gr. 50. Nous quittons le malade à peu près guéri ; il ne lui reste qu'un léger engourdissement dans l'épaule gauche. Il a cependant été repris quelques jours plus tard au poignet gauche. On lui a fait alors du 7 au 13 septembre, des frictions salicylées, avec une pommade ainsi formulée :

Acide salicylique	} aâ	5 gr.
Essence de térébenthine		
Lanoline		
Axonge		50 gr.

L'acide salicylique a fait, lui aussi, cesser les douleurs, mais leur disparition n'a, pas plus qu'avec la lactophénine, été absolument définitive, car le malade nous a dit avoir souffert encore une quinzaine de jours après sa sortie de l'hôpital. Les frictions ont eu de plus, l'inconvénient de produire une chute presque complète de l'épiderme aux points où on les a faites.

OBSERVATION II (PERSONNELLE)

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim)

Rhumatisme articulaire aigu

W... chauffeur à la Compagnie des chemins de fer de l'Est, 34 ans, a eu à l'âge de 23 ans, une première attaque de rhumatisme qui a duré 3 semaines. Il a été traité par le salicylate de soude qui provoquait chez lui des étourdissements.

Sa mère est une migraineuse, sa sœur rhumatisante. Le 2 août, il a été pris de vives douleurs dans le genou gauche ; puis le genou droit, l'épaule droite et enfin l'épaule gauche, ont été atteints successivement. Le malade s'est alité, privé de sommeil et d'appétit. Il a été traité alors par la phénacétine. Les douleurs ont un peu diminué, mais n'ont pas disparu. Il a cessé la médication le 14, et est entré à l'hôpital le 16.

Le malade marche difficilement. Son genou gauche est très sensible, œdématié ; les articulations scapulo-humérales sont atteintes, mais un peu moins que le genou. T. 38° 5. P. 96.

Appareil digestif : Langue sèche. Pas d'appétit. Vomissements fréquents. Selles régulières, mais rares.

Appareil respiratoire : Le malade tousse peu. Expectoration muqueuse assez abondante. Râles humides bronchiques en arrière, aux deux temps de la respiration et des deux côtés de la poitrine.

Rien d'anormal du côté du cœur, ni de la circulation.

Pas d'albumine dans l'urine qui est rare et de teinte foncée.

On ordonne un purgatif (sulfate de soude 30 gr.) et deux cachets de lactophénine de 1 gr. chacun.

17 août. Temp. 37° 7. P. 88. Le malade a peu dormi. Les douleurs persistent assez vives. Peu de sueurs. Le malade mange un peu. Toux plus fréquente. Expectoration abondante. On continue la lactophénine.

18 août. — Le malade n'éprouve plus de douleurs spontanées.

19 août. — Même état. Sensation d'engourdissement dans les articulations du petit doigt de la main droite et dans le poignet gauche. Le malade a bien dormi. L'appétit est revenu.

20 août. — Le malade n'a pas souffert la nuit, mais les mouvements du genou et de l'épaulé gauches sont encore un peu douloureux. Sueurs profuses.

22 août. — Plus de douleurs. Les mouvements sont assez faciles et seulement un peu sensibles à l'épaulé gauche.

On diminue la dose de lactophénine progressivement. Une huitaine après, le malade est sorti guéri de l'hôpital. La température qui a été en décroissant depuis le 17 août, est revenue à la normale le 20.

OBSERVATION III (PERSONNELLE).

*(Recueillie au service de M. le Professeur agrégé
Parisot, hospice Saint-Julien)*

Rhumatisme articulaire aigu.

J.... 47 ans, miroitier, obèse, très sujet au rhumatisme, est pris d'un accès le 3 août, au soir, les deux genoux sont gonflés et très douloureux.

Le 4, on donne au malade, qui a souffert toute la nuit, une potion contenant 4 gr. de salicylate de soude. Les douleurs diminuent d'abord puis redoublent le lende-

main. Le malade a eu des vertiges et des étourdissements. T. 38° 2.

6 août. — Pas de sommeil; sueurs la nuit; le genou gauche est moins douloureux, le droit est chaud, gonflé et ne peut même supporter le contact des draps. T. 38°. On ordonne un cachet de 1 gr. de lactophénine. T. 5 h. après, 37°2. P. 92.

7 août. — Le malade a moins souffert; il a bien dormi, mais il a beaucoup transpiré. Constipation. On continue la lactophénine et on fait prendre 30 gr. de sulfate de soude.

8 août. — Sommeil calme, plus de douleurs. Le malade cependant ne peut encore marcher, mais le lendemain, 9 août, il se lève et peut marcher facilement. Plus de sueurs la nuit. Appétit. Selles-régulières. T. 37° 5.

Guérison de l'accès.

OBSERVATION IV (PERSONNELLE).

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim)

Rhumatisme articulaire subaigu.

Antoinette L..., 53 ans, bonne. Entrée à l'hôpital le 6 juin pour une attaque de rhumatisme datant de 15 jours environ. La malade avait alors les pieds, les genoux, les poignets gonflés et douloureux.

A son entrée. T. 38°. P. 98.

Elle a pris d'abord de la phénacétine, puis on lui a fait des frictions salicylées et ordonné du salicylate de soude à l'intérieur. L'antipyrine a été aussi employée. Toutes ces médications ont diminué plus ou moins les douleurs, mais sans les faire disparaître totalement. La malade a continué à garder le lit, et, le 8 Août, nous la trouvons dans l'état suivant :

8 Août. — Constitution bonne. Tempérament arthritique. La malade ressent de vives douleurs dans toutes les articulations du membre supérieur droit dont les mouvements sont impossibles. Les articulations du membre supérieur gauche sont atteintes, mais à un degré moindre.

Le genou et le cou de pied gauches sont gonflés et très sensibles. T. 38°,2 le soir. Pouls régulier, égal, 100. Rien à noter du côté du cœur, ni de l'appareil respiratoire. Langue sale. Pas d'appétit. Constipation.

La malade prend deux cachets de 1 gr. de lactophénine

9 Août. — La malade a été un peu agitée avant de s'endormir ; sommeil calme, d'environ 5 h., précédé de quelques bouffées de chaleur et d'un vertige de courte durée, 1 h. après l'absorption du médicament. Pas de sueurs la nuit. Douleurs moindres dans le bras gauche où les mouvements sont peu douloureux. Jambe gauche et bras droit moins sensibles — T. matin, 38°2; soir, 37°7. — P. 100. Même traitement.

10 Août. — Sommeil calme précédé d'un peu d'agitation. Sueurs abondantes. Douleur diminuée. Les mouvements des bras sont possibles. Appétit augmenté.

T. matin, 37° ; soir, 38° 4. Pouls : matin, 76 ; soir, 84
Même traitement.

11 Août. — L'amélioration continue. Sommeil calme. Peu de sueurs.. Pas de vertiges.

T. matin 38° ; soir, 37°6. Pouls : matin, 84 ; soir, 76.
Mêmes doses de lactophénine.

12 août. — Même état. On ne donne plus que 1 gr. de médicament en 2 fois. T. matin, 37° 2 ; soir, 37° 4. P. 76.

14 août. — Le malade se lève, marche et remue les bras sans douleur.

T. matin, 36° 6 ; soir, 36° 4. P. 78

On supprime la lactophénine. Guérison.

19 août. — La malade a pris la veille un bain tiède et

éprouvé à la suite un léger engourdissement des articulations métacarpo-phalangiennes de la main droite. On lui rend 1 gr. de lactophénine.

20 août. — La malade sort de l'hôpital guérie.

Lorsqu'on a supprimé la lactophénine le 14 août, la température a remonté le 16 et le 17 au soir aux environs de 38°, mais elle a diminué le lendemain et est restée normale depuis.

OBSERVATION V (PERSONNELLE).

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim.)

Rhumatisme articulaire subaigu.

René S..., 17 ans, charpentier, entre au service le 11 juillet 1895, malade depuis 5 jours. L'affection débute par de la céphalalgie et de la fièvre, puis les genoux et les poignets deviennent sensibles. Pas de battements de cœur. Le malade a déjà eu antérieurement deux attaques de rhumatisme.

11 juillet. — Etat actuel. Constitution bonne. Les articulations métacarpo-phalangiennes, le poignet et le coude gauches sont douloureux à la pression et pendant les mouvements. Douleurs dans le genou et le cou de pied gauches. Appareil respiratoire normal.

Souffle au 1^{er} temps à l'auscultation du cœur.

Langue sale, ventre ballonné.

T. matin 40° 2, soir 38° 8. P. 88.

Urines : D 1022, pas d'albumine.

A partir de son entrée, jusqu'à l'époque où nous avons employé la lactophénine, c'est-à-dire jusqu'au 5 août, le malade a été traité par le salicylate de soude, l'antipyrine et la phénacétine. Tous ces médicaments ont produit les

mêmes effets antithermiques et analgésiques, mais n'ont pu guérir le malade, qui a eu une série d'accès aigus de rhumatisme dans diverses articulations.

2 août. — Le malade ne présente plus que quelques douleurs légères dans le poignet gauche. Temp. 37° 8.

Le lendemain, le genou gauche, la nuque, les poignets sont repris. Temp. 37° 6. On ordonne 0 gr. 50 de lactophénine.

4 août. — Les douleurs persistent. Le malade a eu des sueurs profuses comme celles que produisait la phénacétine.

Même traitement. Temp. le soir : 38° 6 ; P. 66.

5 août. Même état.

6 août. — Douleurs moindres. Peu de sueurs. Temp. 38° ; P. 68. Lactophénine 0 gr. 50 par cachet : Cachets n° 4.

7 août. — Plus de douleurs ni de sueurs la nuit. Sommeil calme. Quelques éblouissements. Douleurs stomacales dans l'après-dîner dues au rhumatisme.

8 août. — Le malade se trouve bien, mais rapporte ses douleurs stomacales au médicament, que nous supprimons.

9 août. — Le malade est repris de douleurs violentes dans les poignets, les muscles des gouttières vertébrales et la nuque. Crises gastralgiques. Il réclame un traitement. On lui rend 2 gr. de lactophénine. Temp. 38° 4. P. 68.

10 août. — Mieux considérable. Sommeil calme, précédé d'un peu d'excitation.

11 août. — Même état.

12 août. — Un peu d'angine. Genou gauche plus douloureux.

18 août. — Le malade a continué le traitement, mais à doses variables suivant l'intensité des douleurs. Il peut se lever.

23 août. — Le mieux persiste.

24 août. — Le malade est repris dans le poignet gauche.

28 août. — La lactophénine est remplacée par les frictions salicylées. Cette médication diminue aussi les douleurs, mais ne guérit pas le malade radicalement, car le 12 septembre il est encore à l'hôpital et a été repris d'un nouvel accès la veille.

OBSERVATION VI (PERSONNELLE.)

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim)

Rhumatisme articulaire subaigu.

Jeanne L..., 22 ans, domestique, entre à l'hôpital le 1^{er} juin, malade depuis 4 jours. La maladie a débuté par une violente céphalée, de la courbature, une douleur dans les reins et l'épaule gauche, puis dans le mollet et le genou gauche. Pas de maladies antérieures.

4 juin. — Constitution bonne. Tempérament lymphatique. Temp. 37° 5. P. 120. U : q : = 700 ; dens. 1033. Douleurs violentes dans l'épaule gauche. Genou gauche tuméfié avec épanchement intra-articulaire abondant.

Bruits du cœur nets. — Ni toux, ni expectoration ; bruits respiratoire nets. On donne journellement 2 gr. de phénacétine.

8 juin. — Persistance des douleurs. Temp. variant de 38° 5 à 39°. Pouls de 120 à 130. Oppression. Souffle doux à la base du cœur. Endocardite. On donne de la digitoxine pendant 3 jours.

12 juin. — P. 136 ; U : q : 1450 ; dens : 1014. Douleur dans la jambe droite, qui est œdématiée et sensible, surtout sur le trajet de la saphène interne. Temp. 38°. Phlébite. — Les bruits du cœur sont nets, mais fréquents. Le genou gauche est toujours douloureux.

14 juin. — La malade souffre toujours beaucoup. L'ar-

ticulation acromio-claviculaire droite est douloureuse. Angine rhumatismale.

16 juin. — L'œdème de la jambe a disparu, mais malgré l'emploi du salicylate de soude et de l'antipyrine, la température reste aux environs de 38° et le pouls de 90 à 120 jusqu'au 5 août.

5 août. — Le genou gauche est toujours douloureux et atteint d'hydarthrose. Les mouvements y sont impossibles ; on a appliqué un appareil plâtré quelque temps auparavant. Temp. 38°. P. 120. Nous donnons d'abord 0 gr. 50 de lactophénine.

6 août. — Même état. On double la dose de médicament.

7 août. — Douleurs moindres. Sommeil bon, mais sueurs profuses. On continue le traitement.

8 août. — Plus de douleurs la nuit. Sommeil précédé d'un peu d'agitation. Sueurs abondantes.

13 août. — Depuis le 5, le mieux a été toujours en augmentant. La température n'a plus atteint 38°. Le pouls n'a dépassé 100 qu'une seule fois (le 8 au soir.) La malade a eu une légère douleur dans l'épaule gauche, mais elle a été de très courte durée. On supprime la médication.

16 août. — Le mieux persiste ; la malade peut se lever, marche assez bien, mais se fatigue vite.

24 août. — Les douleurs reparaissent. On donne 1 gr. de lactophénine. Le lendemain la malade se trouve bien. Mais on n'a pu encore enlever l'appareil plâtré.

Octobre. — La malade n'a pas encore quitté l'hôpital. ; entrée dans un service de chirurgie dès les premiers jours de septembre, elle a toujours son appareil. L'affection et l'immobilisation de la jointure ont produit une ankylose qui est en train de se consolider.

OBSERVATION VII (PERSONNELLE).

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim)

Sciatique.

Charles T..., 47 ans, terrassier, sujet au rhumatisme, a eu de plus la typhoïde à 19 ans et une pneumonie à 40. Mère migraineuse.

Le 28 juillet 1895 il est pris, en travaillant, d'une douleur vive dans la jambe gauche. Le malade ne peut travailler le lendemain et marche difficilement. Le mal continuant, le patient entre à l'hôpital le 8 août.

8 août. — Etat actuel. Constitution bonne; tempérament arthritique. T. : 37°,7 ; P. : 72. Il éprouve une douleur sourde, qui s'exagère à la pression, sur le trajet du sciatique poplité externe de la jambe gauche, mais cette douleur est surtout localisée au-dessous et en dehors de la tête du péroné, à la malléole externe et au point plantaire.

Appareil respiratoire normal, le malade ne tousse pas.

Langue bonne. Pas de dilatation stomacale.

Léger tremblement des doigts dû aux habitudes alcooliques du malade.

Pouls régulier, bondissant. Bruits du cœur normaux. Artères sinueuses.

On ordonne au malade 1 gr. de lactophénine par jour.

14 août. — Les douleurs quoique bien diminuées n'ont pas encore disparu. En général, le malade dort bien, ne sue pas, a bon appétit, mais a présenté le 9 et le 10 une légère agitation avant de s'endormir. T. 36° 8. P. 76. Le malade a éprouvé de plus, une céphalalgie assez intense, après la première dose médicamenteuse.

On donne 2 gr. de médicament.

16 août. — Le malade se trouve bien, la marche est encore difficile. Plus de douleurs. On fait alors une séance journalière (5 minutes) d'électrisation des muscles de la jambe, avec des courants induits.

18 août. — Le mieux persiste.

20 août. — Le malade sort guéri de l'hôpital.

OBSERVATION VIII (PERSONNELLE).

(Recueillie au service de M. le Professeur Spillmann.)

Sciatique

D...., journalier, 47 ans, entre à l'hôpital le 17 août, malade depuis une dizaine de jours. Il a ressenti en se levant une vive douleur le long de la jambe gauche et de la cuisse, depuis la malléole externe jusqu'à la grande échancrure sciatique. Cette douleur existe au repos, mais s'exagère par la marche et par la pression sur le trajet du nerf (surtout en arrière du grand trochanter et au-dessous de la tête du péroné.) Si la jambe est en extension sur la cuisse, et qu'on fléchisse celle-ci sur le bassin, le malade ressent une vive douleur; si on répète cette flexion lorsque la jambe est fléchie sur la cuisse, cette douleur disparaît presque totalement.

20 août. — On donne ce jour là, et chacun des deux jours suivants, 1 gr. de lactophénine en deux fois. La douleur disparaît, le malade marche bien et sort de l'hôpital le 22. Il n'y a eu aucun phénomène secondaire, pas même de sueurs.

OBSERVATION IX (PERSONNELLE.)

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim.)

Néphrite parenchymateuse (asystolie)

Marie L..., 45 ans, jardinière, entre à l'hôpital le 25 juin 1895. A eu une typhoïde avec broncho-pneumonie à l'âge de 39 ans. Hernie étranglée opérée en novembre 1894. Sujette aux bronchites.

La malade se plaint surtout de douleurs vives à l'hypochondre droit et dans la région lombaire. Œdème des membres inférieurs. Dyspnée. Pas d'appétit depuis trois mois. Ni vomissements, ni diarrhée. Règles régulières.

Etat actuel. — Constitution débilitée. Teinte pâle, terreuse. Amaigrissement. — Pouls régulier. Pas de dilatation des veines du cou. — Bronchite légère. — Balonnement stomacal après les repas. Pas de diarrhée. — A l'hypochondre droit, matité descendant à trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic et continue avec celle du foie ; douleurs excessivement vives dans cette région. Œdème des membres inférieurs.

On diagnostique un néoplasme abdominal hépatique ou rénal ?

Le régime lacté est ordonné et quelques ingestions de morphine ne calment les douleurs que d'une façon passagère.

Plus tard, l'œdème s'accroît. Il se produit de l'ascite, les douleurs persistent aussi vives, mais on note une grande quantité d'albumine dans les urines qui sont rares, foncées. La malade a des crampes douloureuses dans les mollets, de l'insomnie, des cauchemars et l'auscultation du cœur révèle un bruit de galop mitral.

5 août. — Nous donnons pour calmer les vives douleurs de la malade 1 gr. de lactophénine. Temp. 37° 4 ; P. 116.

6 août. — La malade a très bien dormi ; les douleurs ont beaucoup diminué. Sueurs abondantes.

7 août. — Plus de douleurs. Sommeil calme. Temp. 36°8 ; P. 112.

8 août. — Même état.

9 août. — L'appétit est revenu. Sueurs la nuit. T. 37° ; P. 120.

10 août. — Plus de douleurs, mais augmentation de l'ascite.

15 août. — Les douleurs de la région lombaire ont disparu. La malade dort bien, mais comme l'ascite est considérable et la diurèse très faible, on supprime le médicament, craignant son accumulation et une intoxication.

La malade est morte un mois plus tard environ et à l'autopsie on a reconnu une lésion rénale prononcée avec un foie énorme.

Cette observation montre la grande inocuité de la lactophénine, qui sans doute, s'éliminait très mal et avait par suite un pouvoir hypnotique et anesthésique que nous n'avons jamais trouvé aussi intense dans nos autres observations.

OBSERVATION X (PERSONNELLE)

Migraine

Gaston V..., étudiant, 25 ans, très sujet à la migraine, a pris plusieurs fois 1 gr. de lactophénine, dans du rhum lors de ses accès et en a éprouvé un soulagement considérable au bout d'un temps variant de 1½ h. à 1 h. L'anal-gésie était cependant moins complète et moins prompte qu'avec l'antipyrine.

OBSERVATION XI (PERSONNELLE.)

(Service de M. le Professeur Bernheim.)

Un malade de 30 ans, ouvrier dans une soudière, présentant une scoliose notable, à concavité droite, avec des signes manifestes de tuberculose pulmonaire, une tuberculose du rocher du côté gauche avec paralysie faciale et souffrant constamment de douleurs vives dans l'oreille correspondante, a pris pendant plusieurs jours, des doses de 1 gr., 1 gr. 50, 2 gr. de lactophénine, et n'a pas éprouvé de diminution notable des douleurs.

OBSERVATION XII (PERSONNELLE).

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim.)

Tuberculose. (Point de côté).

Mad. O..., 29 ans, lingère, entre à l'hôpital le 17 août avec des signes nets d'induration du sommet gauche et de bronchite bacillaire. T. 39°. P. 104. Toux légère. Sueurs profuses la nuit. Perte d'appétit et surtout points de côté très violents : c'est ce dernier symptôme qui force la malade à réclamer notre secours. On donne 0 gr. 50 de lactophénine par jour.

Au bout de 2 ou 3 jours, la fièvre est tombée à 37° 5 environ, l'appétit a reparu. La malade dort bien, tousse moins et les points de côté ont totalement disparu. La malade sort de l'hôpital : la bronchite persiste, mais il n'y a plus de douleurs. On ordonne un traitement prolongé au gaiacol.

OBSERVATION XIII (PERSONNELLE).

(Recueillie au service de M. le Professeur Bernheim.)

Hystérie. — Céphalalgie. — Douleurs lombaires.

Marie B..., 26 ans, domestique, malade depuis 15 jours. Entre à l'hôpital le 7 août, se plaignant de douleurs lombaires.

Etat actuel. — Constitution bonne. Tempérament lymphatique. Langue bonne. Peu d'appétit ; ni coliques, ni diarrhée. Soif assez vive. Battements de cœur fréquents. Pouls petit, mais régulier, égal. Bruits du cœur nets ; pas de souffle. Appareil respiratoire normal.

La malade éprouve la sensation de boule hystérique. Anesthésie pharyngée. Ovarialgie droite. Céphalée frontale. Douleurs lombaires exagérées par la pression. La malade semble très suggestible. T. 38°. P. 84.

On donne 0 gr. 50 de phénacétine. T. le soir, 36° 5. P. 76.

9 août. — Peu de sommeil. On donne 0 gr. 50 de lactophénine.

10 août. — Sommeil calme. Sueurs profuses la nuit. Douleur épigastrique. On continue le traitement. T. 37°.

11 août. — Sueurs abondantes la nuit. Mieux sensible.

14 août. — Plus de douleurs. La malade sort de l'hôpital.

La lactophénine administrée pendant une quinzaine de jours à une diabétique atteinte de gangrène du pied droit et souffrant continuellement de vives douleurs dans le membre correspondant, n'a donné que des résultats peu certains comme analgésique. La malade en effet, d'une intelligence faible, nous renseignait mal et se con-

trédissait journellement en nous rendant compte de ses sensations. Elle a échoué également chez une jeune fille d'une quinzaine d'années qui souffrait d'une céphalalgie violente dont la cause n'a pu être déterminée d'une façon précise, nous n'avons pas rapporté ces deux observations qui paraissent peu concluantes.

Nous avons eu l'occasion d'employer la lactophénine, comme analgésique, chez deux ataxiques : l'un, à la 2^e période de la maladie, dans le service de M. le Professeur Spillmann; l'autre à la clinique des vieillards. (Service de M. Parisot à l'hospice Saint-Julien) était à la 3^e période. Tous deux souffraient de violentes douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, le second avait, en outre des crises vésicales très fréquentes. Nous leur avons administré plusieurs jours de suite les doses de 2 et 3 gr. de médicament, mais sans succès. Les douleurs ne se sont pas atténuées et ont été aussi fréquentes.

Les quelques observations que nous venons de rapporter, et que nous aurions souhaité plus nombreuses, nous permettent, concurremment avec les résultats obtenus par MM. Landowsky, Jacquet et Strauss, d'affirmer que la lactophénine a une action antialgique manifeste dans bon nombre de cas. Elles nous montrent que le médicament fait cesser presque complètement, sinon le premier jour et avec des doses assez faibles (0 gr. 50 parfois 1 gr.), du moins le second jour et avec des doses moyennes (1 gr. 50 et 2 gr.), les douleurs rhumatismales, en même temps qu'elle agit sur la température. Malheureusement elle ne nous a pas paru, dans les cas où nous l'avons employée, sauf dans l'observation IV, faire cesser la maladie ou

en diminuer la durée. Il est vrai que dans la plupart des observations que nous rapportons, les autres analgésiques les plus en vogue, la phénacétine, l'antipyrine, le salicylate de soude même, malgré l'action spécifique qu'on lui attribue en pareil cas, n'avaient pas donné de meilleurs résultats.

Dans les cas où il existait des lésions dégénératives des nerfs (tabes, névrites, myélites) elle a eu peu de succès, et dans les cas de sciatique, de douleurs hystériques ou neurasthéniques elle s'est montrée plus active que dans la migraine.

De ces constatations pouvons-nous déterminer les cas dans lesquels la lactophénine peut être rejetée ou employée en thérapeutique comme agent analgésique? Nous ne pensons pas pouvoir le faire d'une façon catégorique, mais nous nous permettons cependant quelques réflexions à ce sujet.

Qu'avons-nous à craindre en employant la lactophénine comme analgésique? Ses efforts secondaires. Or, nous avons vu que ceux-ci sont beaucoup moins prononcés qu'avec les autres antithermiques analgésiques; nous avons eu des sueurs profuses dans quelques cas, c'est vrai, mais le plus souvent, elles n'ont persisté que pendant les premiers jours d'administration du médicament. Une seule fois nous avons constaté de la céphalalgie; pas de collapsus, pas d'erythèmes, ni d'autre éruption cutanée, pas de cyanose; pas de bourdonnements d'oreilles, ni étourdissements, comme

avec le salicylate de soude; pas d'excitation d'ivresse médicamenteuse comme avec l'antipyrine; moins de sueurs qu'avec la phénacétine. Peut-être pourra-t-on reprocher à la lactophénine, employée longtemps et à doses moyennes, d'avoir une action sur l'oxyhémoglobine et de favoriser ainsi l'anémie, surtout dans le rhumatisme. A cela nous pourrions répondre qu'elle partage largement cette action avec les autres médicaments employés journellement en pareil cas. La maladie elle-même a une influence certainement plus grande que le remède dans la production de l'anémie.

Ce n'est pas cependant que nous recommandions dans tous les cas et d'emblée l'emploi de la lactophénine comme analgésique: il faut tenir compte des dispositions individuelles chez le malade, de l'étiologie, de l'intensité, de la nature et peut-être du siège même de la douleur.

Ainsi nous admettrons que, dans les névralgies paludéennes, c'est à la quinine que revient la préférence (action antiseptique plutôt qu'analgésique véritable); dans les douleurs trop vives, la morphine est d'abord préférable; dans le rhumatisme, si le salicylate de soude ou l'antipyrine sont bien tolérés, employons-les d'abord, sinon, employons la lactophénine, qui vaut bien, croyons-nous, en pareil cas, la phénacétine; employons-la encore, si les médicaments utilisés d'abord dans quelque cas que ce soit, ont échoué: elle peut alors donner de brillants résultats

Si l'on tenait compte exclusivement du siège de la maladie pour établir les indications de tel ou tel analgésique, l'emploi de la lactophénine en ce sens se trouverait bien restreint ; on ne le peut cependant aujourd'hui encore.

Les observations du genre de celle de Guibbaud et Langlois (1) sont encore trop peu nombreuses et les recherches physiologiques sur les analgésiques trop peu complètes.

On verrait ainsi l'aconitine agir spécialement sur les noyaux d'origine du trijumeau et la névralgie faciale, l'antipyrine dans la migraine ou les névralgies viscérales, la lactophénine agir surtout sur les nerfs dont les racines partent de la partie inférieure de la moëlle etc. etc. Ce ne sont là que des hypothèses, qui peut-être, espérons-le, seront un jour confirmées.

Enfin, nous sommes peu fondés, étant donné les nombreux échecs constatés dans ces cas, à recommander la lactophénine quand les nerfs ou les centres nerveux sont dégénérés (tabés, myélites).

En résumé, la lactophénine nous paraît jouir de propriétés analgésiques très nettes, analogues d'ailleurs à celles de tous les médicaments du groupe chimique auquel elle appartient.

(1) Une malade souffrant, à la fois, d'une névralgie du trijumeau et d'une sciatique, prend 1 gr. d'antipyrine ; cette dose suffit pour faire disparaître la douleur du nerf crânien, mais il faut 3 gr. pour faire disparaître celle du sciatique.

DE LA LACTOPHÉNINE COMME HYPNOTIQUE

Nous n'avons pas étudié spécialement cet agent médicamenteux au point de vue hypnotique, mais d'après les observations que nous avons faites à la clinique à propos de son emploi comme antithermique et analgésique, nous croyons pouvoir conclure que son action hypnotique n'est pas très prononcée.

Nous nous rangeons à l'avis de A. Jacquet qui, tout en lui supposant une propriété plus énergique que l'uréthane, la met au dessous du sulfonal et ne croit pas pouvoir se prononcer nettement.

Si la lactophénine agit comme hypnotique vrai, c'est : ou bien parce que les doses administrées ont été très élevées (3 gr. et au dessus), ou bien parce que administrée à doses moindres, elle n'a été éliminée que lentement et s'est sans doute accumulée dans l'organisme par suite d'une lésion rénale ou autre. (Observation IX).

Enfin, ce qui s'est le plus souvent produit dans nos observations, c'est en diminuant les douleurs qu'elle agissait indirectement comme sédatif du système nerveux et favorisait le sommeil.

CHAPITRE IV

MODE D'ACTION. — AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA LACTOPHÉNINE.

Hinsberg et Treupel admettent que la phénacétine, la lactophénine, le phénocolle, la malacine, ont un même principe actif prépondérant la phénétidine

Selon eux			
la phénacétine ou paracétophéné- tidine	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}^6\text{H}_5 \diagup \text{OC}^2\text{H}^5 \\ \text{Az} \diagdown \text{H} \\ \text{OC}^2\text{H}^5 \end{array} \right.$	$\left\{ \right.$	contiendrait 76 0/0,
le phénocolle ou chlorhydrate de diamidoacéto- phénétidine	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}^6\text{H}_5 \diagup \text{OC}^2\text{H}^5 \\ \text{Az} \diagdown \text{H} \\ \text{COCH}^3\text{AzH}^2 \end{array} \right.$	$\left\{ \right.$	— 70 0/0,
la lactophénine ou paralactophéné- tidine	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}^6\text{H}_5 \diagup \text{OC}^2\text{H}^5 \\ \text{Az} \diagdown \text{H} \\ \text{C}^3\text{H}^5\text{O} \end{array} \right.$	$\left\{ \right.$	— 65 0/0,
la malacine ou parasalicylophéné- tidine	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}^6\text{H}_5 \diagup \text{OC}^2\text{H}^5 \\ \text{Az} \diagdown \text{H} \\ \text{CC}^6\text{H}^4\text{OH} \end{array} \right.$	$\left\{ \right.$	— 56 0/0 de
phénétidine	$\left(\begin{array}{l} \text{C}^6\text{H}_5 \diagup \text{OC}^2\text{H}^5 \\ \text{AzH}^2 \end{array} \right)$		

et ce seraient les radicaux surajoutés à celui-ci,

qui produiraient les phénomènes secondaires observés après l'absorption de ces divers médicaments.

Mais, si on ajoute à une de l'HCl dilué, un peu de lactophénine et qu'on chauffe à environ 37°, on voit que la solution obtenue présente les réactions du para amidophénol. On peut donc se demander, en se basant sur cette réaction, si dans l'estomac, la phénétidine résultant de la décomposition de lactophénine, ne se dédouble pas elle-même en amidophénol et n'est pas absorbée soit sous cette forme, soit même sous forme de corps moins complexes, attendu que le paramidophénol est un agent très réducteur.

Nous manquons d'expériences et d'analyses précises sur ce point, de même que nous ignorons les propriétés générales des radicaux acétique, lactique etc. au point de vue physiologique ; nous ne pouvons donc expliquer à priori, pourquoi tel ou tel corps dérivé de l'amidophénol, présente tel ou tel avantage, tel ou tel inconvénient sur l'un de ses congénères, ni le mode d'action antithermique ou analgésique de tel de ces composés chimiques.

L'expérimentation et la clinique peuvent seules nous permettre de juger la valeur relative des antithermiques analgésiques.

Or, nous n'avons remarqué après l'administration de la lactophénine que des phénomènes secondaires peu graves que nous avons déjà énu-

mérés plus haut; des frissons, un peu d'excitation ou quelques bouffées de chaleur chez les femmes surtout; une légère céphalée dans un seul cas, une fois des vomissements. Strauss et Kölbl viennent, il est vrai, de rapporter (*Semaine médicale*, 1895, n° 55) le premier 3 cas, le second 2 cas d'ictère par rétention, après l'absorption quotidienne de 3 à 4 gr. de lactophénine. Cet ictère accompagné des troubles dyspeptiques habituels, s'est montré au bout d'une période variant de 5 à 21 jours et a duré de 1 à 7 semaines.

Mais nous croyons avoir affaire ici à des phénomènes d'intoxication. Les doses employées nous paraissent avoir été trop fortes et trop longtemps administrées.

Si d'ailleurs nous nous reportons (*Semaine médicale*, n° 56, 1895) au Compte-rendu de la Société de médecine interne de Berlin (Séance du 4 nov.), nous voyons Krönig signaler un cas de mort chez un enfant de 17 ans, après l'absorption de 5 gr. de phénacétine. Il ne faut jamais, dit-il, dépasser une dose de 1 gr. d'emblée. Fränkel cite même un cas de mort après 1 gr. On a vu de la cyanose succéder à des doses de 0 gr. 10, 0 gr. 20.

Fürbringer, Aronson, Gerhardt signalent de même la supériorité de la lactophénine sur la phénacétine. Si elle agit moins vite, elle n'a jamais donné d'accidents de collapsus, de cyanose, de destruction plus ou moins complète des globules sanguins. Gerhardt cependant signale comme V.

Jaksh, des exanthèmes aigus consécutifs à son emploi.

Après 0 gr. 50, Krönig a vu pourtant un enfant présenter des signes de collapsus. Fürbringer cite aussi des accidents, chez une hystérique, mais sans les spécifier.

On pourrait enfin reprocher à la lactophénine son insolubilité, mais ce n'est par toujours là un défaut, car elle est absorbée, par suite, plus lentement, et si elle a un effet plus tardif, elle agit aussi plus longtemps.

CONCLUSIONS

1° La lactophénine est un composé chimique nettement défini, peu soluble.

2° Physiologiquement : elle agit surtout sur la température, le système nerveux (moëlle, cerveau bulbe) et sur la sensibilité principalement ; elle n'a pas d'action manifeste sur le sang.

3° Elle n'est pas antiseptique.

4° Comme antithermique, elle agit comme les composés de la série aromatique analogues, la phénacétine en particulier, elle n'en présente pas tous les inconvénients ; elle est mieux tolérée par l'estomac, ne produit jamais de cyanose, ni des frissons.

5° Agent anesthésique sérieux, elle se recommande surtout dans le rhumatisme et les névralgies ; son effet est nul dans les cas où il y a des lésions dégénératives du système nerveux.

6° Elle a un pouvoir hypnotique faible.

7° Elle agit probablement dans l'organisme en se décomposant en amidophénol.

Vu :

Nancy, le 16 novembre 1895.

Le Président de la thèse,

E. DEMANGE.

Vu :

et permis d'imprimer,

Nancy, le 16 novembre 1895.

Le Recteur,

A. GASQUET.

BIBLIOGRAPHIE

Archives de Médecine. (Comptes-rendus du Congrès de Bordeaux), 1895.

BARDET. — *Nouveaux remèdes*, 1894 et 1895.

BONNEVILLE. — *Thèses Nancy*, 1893.

CLAUDE BERNARD. — *Anesthésiques*, 1875.

DUJARDIN BEAUMETZ. — *Dictionnaire de thérapeutique*,
(Supplément).

HAYEM. — *Du sang*, 1889.

Journal de pharmacie et de chimie, 1894.

Revue médicale de l'Est, 1892.

— 1895.

Semaine médicale, 1895 (n° 55-56).

SPECKER. — *Thèses Nancy*, 1889.

TRILLAT. — *Les produits chimiques employés en médecine*, 1894.
